

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO DE INICIO Y
LARGAS SUPERVIVIENTES.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Sara López-Tarruella Cobo

Bajo la dirección de los doctores

Miguel Martín Jiménez
Eduardo Díaz-Rubio García

Madrid, 2009

- ISBN: 978-84-692-7608-2

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO DE
INICIO Y LARGAS SUPERVIVIENTES**

SARA LÓPEZ-TARRUELLA COBO
MADRID, 2008

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO DE
INICIO Y LARGAS SUPERVIVIENTES**

DIRECTORES:

**MIGUEL MARTÍN JIMÉNEZ
EDUARDO DÍAZ-RUBIO GARCÍA**

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría en las siguientes líneas expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar a mis tutores, al Prof. Miguel Martín como mentor y modelo profesional, por su confianza y por regalarme la mejor posibilidad de crecer personal y profesionalmente y al Prof. Eduardo Díaz-Rubio por su apoyo constante, por sus consejos, por el estímulo recibido y por la motivación para luchar cada día por hacer un trabajo mejor para nuestros pacientes.

Al grupo GEICAM, a todas aquellas pacientes y profesionales que cada día hacen posible el proyecto Álamo y que trabajan en un grupo cooperativo de investigación independiente que es referencia internacional en esta especialidad. A Maribel por su inestimable ayuda.

Al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos, a Sara Cano, a Manuel Fuentes y a Cristina Fernández por su trabajo, su amabilidad y su paciencia.

A mis compañeros del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos por su estímulo y por su cariño, a Julia que me introdujo de la mano en el mundo de la oncología, y a Bárbara y Yolanda por su esfuerzo final.

Al Dr. Kent Osborne y a la Dra. Rachel Schiff que me descubrieron un nuevo horizonte personal y profesional, por sus enseñanzas y su gran calidad humana. Al gran equipo del Breast Center del Baylor College of Medicine.

A Lydia, a Maite y a Emilio que dais sentido a mi vida.

1 ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
1 <u>ÍNDICE</u>	4
2 <u>ABREVIATURAS.....</u>	8
3 <u>INTRODUCCIÓN.....</u>	11
3.1 <u>EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA</u>	12
3.1.1 INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA.	12
3.1.2 EVOLUCIÓN EN LA DISTRIBUCIÓN POR ESTADIOS DEL CÁNCER DE MAMA AL DIAGNÓSTICO Y EN LAS TENDENCIAS EN LA SUPERVIVENCIA DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA.	15
3.1.3 EL PROYECTO <i>ÁLAMO</i> COMO HERRAMIENTA PARA ESTUDIAR EL CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA.....	18
3.2 <u>ETIOPATOGENIA E HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA.....</u>	20
3.2.1 HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA.....	20
3.2.2 FACTORES DE RIESGO Y BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA.	23
3.2.3 EL CONCEPTO DE LARGA SUPERVIVENCIA EN CMM. ¿SE PUEDE CURAR EL CMM?	27
3.2.4 LA ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA Y EL ESTADIO IV-NED.....	32
3.2.5 CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO DIAGNOSTICADO <i>DE NOVO</i> O COMO RECAÍDA DE UNA ENFERMEDAD PREVIAMENTE LOCALIZADA.....	33
3.3 <u>FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA.</u>	34
3.3.1 INTRODUCCIÓN AL CONCEPTO DE FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA.	34
3.3.2 ESTUDIOS SOBRE FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO.	36
3.3.2.1 Análisis conjunto de CMM <i>de novo</i> y recurrente.....	37
3.3.2.2 Análisis independiente del CMM <i>de novo</i>	42
3.3.2.3 Revisión de los factores pronósticos en CMM individualmente considerados.	46
3.3.2.3.1 Factores pronósticos clásicos.....	46
3.3.2.3.2 Factores pronósticos moleculares	53
3.4 <u>TRATAMIENTO DEL CMM.....</u>	55
3.4.1 TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CMM.....	55
3.4.1.1 Quimioterapia en CMM.	55
3.4.1.2 Hormonoterapia en CMM.	60
3.4.1.3 Tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares en CMM.	63
3.4.2 MANEJO DE LA PACIENTE ANCIANA.	65
3.4.3 EL PAPEL DE LA CIRUGÍA Y LOS TRATAMIENTOS LOCALES EN EL TRATAMIENTO DEL CMM.	66
3.4.3.1 El control local y su importancia en la supervivencia en cáncer de mama.	66
3.4.3.2 Cirugía y otros tratamientos locales en CMM.	67
3.4.3.2.1 Cirugía del tumor primario	71
4 <u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	79

5	<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>82</u>
5.1	SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	83
5.1.1	EL PROYECTO ÁLAMO.....	83
5.1.2	CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA ESTUDIADA.	84
5.2	SELECCIÓN DE LAS VARIABLES A ESTUDIO.....	85
5.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	87
5.3.1	MODELO PREDICTIVO DE MUERTE.	90
5.3.2	MODELO EXPLICATIVO DE MUERTE POR CÁNCER DE MAMA ESTADIO IV PARA LA CIRUGÍA.	90
5.3.3	MODELO PARA LARGAS SUPERVIVIENTES.....	91
6	<u>RESULTADOS.....</u>	<u>92</u>
6.1	DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE MUJERES DIAGNOSTICADAS INICIALMENTE DE CMM INCLUIDAS EN LOS PROYECTOS ÁLAMO I Y II.....	93
6.1.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	93
6.1.2	CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR DE MAMA AL DIAGNÓSTICO.....	93
6.1.3	CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS.	96
6.1.4	SUPERVIVENCIA Y SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES CON CMM DE INICIO INCLUIDAS EN LOS PROYECTOS ÁLAMO I Y II.	99
6.2	DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE SG EN LA MUESTRA DE MUJERES DIAGNOSTICADAS INICIALMENTE DE CMM.....	103
6.2.1	ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	103
6.2.1.1	Características demográficas.....	103
6.2.1.2	Características del tumor de mama al diagnóstico.....	104
6.2.1.3	Características referentes a los tratamientos recibidos para la enfermedad metastásica.....	107
6.2.2	ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE LA SUPERVIVENCIA.....	116
6.2.3	ANÁLISIS MULTIVARIADO. MODELO PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CMM DE INICIO.....	118
6.3	VALORACIÓN DE LA REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES INICIALMENTE DIAGNOSTICADAS DE CMM.....	121
6.3.1	COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON CMM CON/SIN ABORDAJE QUIRÚRGICO DEL TUMOR PRIMARIO.....	121
6.3.2	ANÁLISIS ESTRATIFICADO PARA LAS PACIENTES CON CMM CON/SIN ABORDAJE QUIRÚRGICO DEL TUMOR PRIMARIO.....	124
6.3.2.1	Análisis estratificado de la supervivencia.....	124
6.3.2.2	Modelo multivariado explicativo de cirugía en función de la localización de la enfermedad metastásica.....	128
6.3.2.3	Modelo multivariado explicativo de cirugía considerando el <i>Propensity Score</i>	130
6.4	COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES LARGAS SUPERVIVIENTES FRENTE AL RESTO DE LA MUESTRA ÁLAMO I Y II DE PACIENTES INICIALMENTE DIAGNOSTICADAS DE CMM. BÚSQUEDA DE FACTORES PRONÓSTICOS DE LARGA SUPERVIVENCIA.....	133
6.4.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON LARGA SUPERVIVENCIA FRENTE AL RESTO DE LA POBLACIÓN DIAGNOSTICADA INICIALMENTE DE CMM.....	133
6.4.2	MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LARGA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES INICIALMENTE DIAGNOSTICADAS DE CMM.....	139

<u>7</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	<u>141</u>
7.1	CONTEXTUALIZACIÓN DE LA SERIE DE GEICAM (1990-1997).....	142
7.2	FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS INICIALMENTE DE CMM.	145
7.3	VALOR DE LA CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE PACIENTES CON CMM AL DIAGNÓSTICO INICIAL.	151
7.3.1	CONTEXTUALIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA SERIE DE GEICAM 1990-1997 Y PRINCIPALES APORTACIONES Y DEBILIDADES EN CUANTO AL ABORDAJE QUIRÚRGICO DEL TUMOR PRIMARIO.	151
7.3.2	HIPÓTESIS BIOLÓGICAS QUE FUNDAMENTAN EL POTENCIAL EFECTO BENEFICIOSO DE LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES CON CMM.	155
7.3.3	JUSTIFICACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO PARA EXPLORAR EL VALOR DE LA CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE CMM.	158
7.3.4	REPERCUSIÓN SOBRE EL PAPEL DEL CIRUJANO EN EL MANEJO MULTIDISCIPLINAR DEL CMM.	160
7.4	ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS DE LARGA SUPERVIVENCIA EN CMM AL DIAGNÓSTICO INICIAL.....	165
<u>8</u>	<u>CONCLUSIONES.....</u>	<u>169</u>
<u>9</u>	<u>ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....</u>	<u>172</u>
9.1	ÍNDICE DE TABLAS.....	173
9.2	ÍNDICE DE FIGURAS.....	174
<u>10</u>	<u>BIBLIOGRAFÍA.....</u>	<u>177</u>
<u>11</u>	<u>ÍNDICE ANALÍTICO</u>	<u>218</u>

2 ABREVIATURAS

A I: Proyecto el Álamo I .

A II: Proyecto el Álamo II.

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*.

CC: cirugía conservadora.

CECOG: *Central European Cooperative Oncology Group*.

CM: Cáncer de mama.

CMM: Cáncer de mama metastásico.

DE: Desviación estándar.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

EEUU: Estados Unidos.

EE: Error estándar de la media.

FDA: *Food and Drug Administration*.

GEICAM: Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama.

HR: *hazard ratio* o razón de tasas.

HT: hormonoterapia.

IA: Inhibidores de aromatasa.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

ILE: Intervalo Libre de Enfermedad.

JCOG: *Japan Clinical Oncology Group*.

LDH: Lactato Deshidrogenasa.

LS: Larga supervivencia, largas supervivientes.

MC: mastectomía completa.

MCE: Muerta con enfermedad.

MDACC: *MD Anderson Cancer Center*.

MSE: Muerta sin enfermedad.

NED: Sin Evidencia de Enfermedad.

OR: *odds ratio* o razón de probabilidades.

PS: *Propensity Score*.

QT: quimioterapia.

RC: Respuesta Completa.

RE: Receptor de estrógenos.

RIQ: Rango intercuartílico.

RP: receptor de progesterona.

SG: Supervivencia Global.

SABCS: *San Antonio Breast Cancer Symposium*.

SEER: *Surveillance Epidemiology and End Results*.

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad.

SLP: Supervivencia Libre de Progresión.

TAMO: Transplante Autólogo de Médula Ósea.

TP: Tiempo a la progresión.

UE: Unión Europea.

VSE: Viva sin enfermedad.

VCE: Viva con enfermedad.

3 INTRODUCCIÓN

3.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

3.1.1 Incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer de mama.

La estimación a nivel mundial de la incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer realizada por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) en el año 2002 dentro del proyecto GLOBOCAN¹, definió que anualmente se diagnosticaban 1,15 millones de nuevos casos de cáncer de mama (CM) en el mundo, siendo la neoplasia más prevalente con 4,4 millones de supervivientes a los 5 años del diagnóstico. Representa el 23% de todos los cánceres, siendo el segundo en frecuencia al considerar todos los tumores en ambos sexos. Al menos la mitad de los casos se dan en los países industrializados, 361.000 en Europa (27,3% de los tumores en mujeres) y 230.000 en Norteamérica (31,3%). Las mayores tasas de incidencia se encuentran en áreas más desarrolladas y las menores en África central (16,5 por 100.000 habitantes). La incidencia se encuentra en aumento globalmente, un 0,5% anual desde 1990, siendo mayores los cambios en aquellos países en que las tasas de incidencia eran previamente menores (llegan hasta un 4% en China). En cuanto a la supervivencia ajustada a la edad oscila entre el 73% en países desarrollados y el 57% en países en desarrollo, es la quinta causa de muerte por cáncer globalmente considerado y la primera en mujeres representando 411.000 muertes anuales (14% de muertes por cáncer en la mujer)¹.

Para 2008 se estimaron en Estados Unidos (EEUU) 182.460 nuevos casos de CM (26% de todas las neoplasias en mujeres estadounidenses) y 40.480 muertes (15% de los fallecimientos por cáncer en mujeres)². Se calcula que aproximadamente un 30% de las pacientes afectadas en EEUU fallecerá debido a la enfermedad, y que 1 de cada 8 mujeres desarrollará CM a lo largo de su vida. En EEUU hay aproximadamente 2.278.269 mujeres vivas con historia de CM. Entre 1998 y 2002 la edad media al diagnóstico era de 61 años y para la defunción por CM de 69 años^{3, 4}. La incidencia

estuvo en aumento en los años 80, como posible reflejo de la instauración de los programas de cribado poblacional con mamografía, dicho efecto se saturó aproximadamente a principios de 2001 y actualmente la incidencia ha descendido en torno a un 4,1% anual entre 2001-2003. Las campañas de detección precoz en la población tienen una influencia indirecta, al asociarse a ellas el establecimiento de guías y protocolos de tratamiento para estas mujeres en las que se realiza diagnóstico precoz, aplicables también a las que se diagnostican con tumores sintomáticos⁵. La incidencia de CM hormonosensible estuvo en aumento frente a los tumores con receptores hormonales negativos en los años 90 que estaban en descenso. Posiblemente el uso de tratamiento hormonal sustitutivo es una causa que subyace a este fenómeno, cuyo descenso se hizo patente desde mediados de 2002 coincidiendo con el marcado descenso en la incidencia, principalmente a expensas de tumores con receptores hormonales positivos⁶⁻⁸. La mejora en la mortalidad desde 1990 se atribuye en parte a la detección precoz pero como complemento indisoluble también al incremento en el empleo de quimioterapia adyuvante y tratamientos hormonales^{9, 10}.

En la Unión Europea (UE) se registraron 220.836 nuevos casos en 1997, lo que suponía 51,67 casos de CM por cada 100.000 habitantes, y 74.984 fallecimientos, con 16,06 muertes por CM por cada 100.000 habitantes. Se estima que 1 de cada 10 mujeres europeas desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida y en la UE la probabilidad de desarrollar un CM antes de los 75 años es del 8%. La supervivencia a los 5 años por CM en Europa es del 76.1% según el estudio EUROCORE-3, algo mayor en los países nórdicos, así como del sur y centroeuropa (casi el 80% a los 5 años) y menor en Europa del este (60-70% a los 5 años)¹¹. En perspectiva con los datos recientemente publicados del EUROCORE-4 se demuestra que España comparte un patrón epidemiológico de aumento de la incidencia, de la supervivencia y descenso de la mortalidad con países

como Finlandia, Noruega, Suecia, Irlanda, Reino Unido, Austria o Francia e Italia¹². Comparando las diferencias transatlánticas entre EEUU y Europa en cuanto a la supervivencia a 5 años, hay un desequilibrio a favor de Norteamérica (89%) atribuible en principio a las diferencias existentes en cuanto estadio al diagnóstico, sobre todo en el diagnóstico precoz del subgrupo de población de mujeres de 65 o más años¹³. En la UE se ha descrito una tendencia al descenso en la mortalidad global estandarizada por edad entre 1988 y 1996 en torno al 7%¹⁴. Se ha observado una distribución favorable en la mortalidad por CM tras 1989 en los 25 países miembros de la UE, así las tasas cayeron de 21,3/100.000 en 1990 a 18,9/100.000 en 2000. El porcentaje de cambio anual en UE fue de -2,1% entre 1995 y 2000¹⁵.

Estudiando el patrón epidemiológico del CM en España en relación con otros países europeos, entre 1970 y 2005 se evidencia un aumento marcado en la supervivencia, con estabilización o descenso de la mortalidad y moderado aumento en la incidencia de modo similar a Italia¹⁶. Anualmente en nuestro país se diagnostican unos 16.000 casos al año y produce la muerte de casi 6.000 mujeres. La probabilidad de que una mujer española desarrolle un CM antes de cumplir los 75 años es del 5%, el Ministerio de Sanidad y Consumo estimó en 1998 que una de cada 20 mujeres desarrollaría la enfermedad antes de esa edad¹⁷. La tasa de mortalidad ajustada por 100.000 habitantes en 1998 por CM se estimó en 22,23. En España, la tasa de incidencia ajustada por edad en 1998 era de 67 por 100.000, la menor de la UE, y al igual que en otros países occidentales, ha sufrido un considerable aumento, más marcado entre las décadas del 70 al 90^{18, 19}. Se estima que actualmente en España existirían 67.600 mujeres diagnosticadas de CM en los últimos 5 años. Los programas de detección precoz junto con los avances diagnósticos y terapéuticos se han traducido en un incremento de la supervivencia, que se sitúa por encima del 75% a los 5 años del

diagnóstico. En España no existe un patrón geográfico claro, destacando solamente la provincia de Gran Canaria como área de mayor mortalidad. La mortalidad comenzó a descender en el año 1992 a un ritmo del 2% anual. Este patrón de disminución afecta a todas las comunidades autónomas, aunque el inicio del descenso se produce en diferente momento. El descenso de la mortalidad más acusado es en Navarra, siendo de un 8% anual a partir de 1995, seguido de la Rioja y Castilla-León. Navarra fue la primera Comunidad Autónoma que implantó un programa de diagnóstico precoz en 1990²⁰. La variación geográfica sugiere que la influencia de las variables medioambientales y de los estilos de vida parece haber determinado en España el aumento de la frecuencia del CM en las últimas décadas²¹. En el año 2001 se registraron en el Instituto Nacional de Estadística 21.588 fallecimientos entre mujeres de todas las edades, la primera causa de muerte fueron las enfermedades cerebrovasculares (21.588 fallecimientos) seguidas de las enfermedades isquémicas del corazón, la insuficiencia cardiaca congestiva, la demencia y el cáncer de mama (5.914 muertes). En el año 2002 en el grupo de mujeres jóvenes entre 35 y 54 años, el cáncer de mama es la principal causa de muerte, con 3,1 fallecimientos por cada 100.000 decesos²².

3.1.2 Evolución en la distribución por estadios del cáncer de mama al diagnóstico y en las tendencias en la supervivencia de la enfermedad metastásica.

En las últimas décadas se ha identificado una migración en cuanto al estadio al diagnóstico de CM, identificándose más pacientes en estadios precoces de la enfermedad en los que son posibles abordajes curativos. Incluso se confirma que entre 1965 y 1984 las pacientes con enfermedad ganglionar al diagnóstico han mejorado su pronóstico debido a un aumento en la supervivencia media de las pacientes no curadas e incluso al incremento de la probabilidad de curación en este subgrupo²³. La distribución

por estadios al diagnóstico en EEUU muestra que un 63% de los casos se identifican en estadios localizados, el 29% de los casos tienen enfermedad locorregional y en un 6% de los casos existe diseminación a distancia. A estas frecuencias les corresponden unas supervivencias a 5 años de 97,9% para los tumores localizados, 81,3% para la enfermedad locorregional y 26,1% para la enfermedad diseminada⁴. Sin embargo, entre un 20 y un 85% de estas pacientes desarrollarán metástasis a distancia en los 5 primeros años de evolución de la enfermedad y entre un 6 y un 10% se presentan con enfermedad metastásica (CMM) al diagnóstico.

Una vez que se detectan metástasis, la supervivencia oscila en las series clásicas entre 18 y 24 meses, el enfoque de la enfermedad suele ser paliativo, las respuestas completas (RC) al tratamiento son escasas y poco duraderas, y la progresión de la enfermedad es la evolución de la historia natural de la enfermedad diseminada. La mortalidad en CM ha disminuido ligeramente en la última década (2,3% anual entre 1990 y 2001 en EEUU) pero las mejoras detectadas se deben a la mayor tasa de curación en estadios precoces. Los tratamientos en enfermedad metastásica han tenido de momento un impacto limitado en la distribución epidemiológica, con la dificultad añadida de que actualmente la mayoría de las pacientes que recaen de su enfermedad han recibido tratamientos adyuvantes lo cual puede hacer a los tumores más resistentes a ulteriores estrategias terapéuticas²⁴. La mayoría de muertes relacionadas con cáncer son consecuencia de complicaciones de la enfermedad recurrente o metastásica. No hay un único estándar de tratamiento para la enfermedad metastásica y por lo tanto se trata de individualizar el enfoque en cada caso. Son múltiples los ensayos clínicos fases II y III que demuestran mejoras en la respuesta global mediante el tratamiento con distintos fármacos que progresivamente se suman al arsenal terapéutico pero pocos los que aportan evidencia directa del beneficio en términos de supervivencia global (SG)²⁵. Hay

varios grupos que han coincidido en evaluar la mejora de la supervivencia de las pacientes en el contexto de la práctica clínica diaria, analizando la experiencia real en distintos centros como es la revisión de los resultados del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) entre 1974 y 2000. Dicho análisis sugiere que la supervivencia en mujeres con recaída por CM está mejorando en las últimas décadas de modo que los avances en el tratamiento parecen estar traducándose en mejoras de la supervivencia reales²⁶. Analizando el mismo intervalo temporal, entre 1975 y 2002, en población europea y en pacientes con cáncer de mama primariamente metastásico, parece que el pronóstico permaneció sin cambios hasta 1994 momento a partir del cual se ha percibido cierto progreso²⁷. Estas mejoras en la supervivencia, variables en función de la década considerada e incluso de la región geográfica y que son más notorias en las últimas décadas, han sido sugeridas por varios autores²⁸. Otra experiencia destacada es la documentada en Francia que también concluye que la supervivencia de mujeres con CMM al diagnóstico ha mejorado entre 1987 y 2000²⁹. El análisis del impacto de los nuevos agentes sobre el pronóstico de las pacientes con CMM incluidas en 6 ensayos clínicos consecutivos entre 1983 y 2001 llevado a cabo por Gennari *et al*³⁰, evidenció un aumento de la mediana de SG desde 18 meses en la primera cohorte hasta 23,6 en la más reciente, demostrando así la asociación entre el uso de modernos agentes quimioterapéuticos y la mejoría en el pronóstico³⁰. Examinando conjuntamente el impacto no solo de los taxanos, sino también de los inhibidores de aromatasas como tratamientos de nueva generación en la enfermedad metastásica en un periodo de 30 años, el empleo de hormonoterapia resulta un factor destacado con influencia directa en la SG³¹. La revisión de Dawood *et al*³² confirma sobre una muestra de más de 15.000 pacientes identificadas en el registro norteamericano SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) entre 1988 y 2003, una mediana de supervivencia de 18 meses

globalmente, que mejoraba sutilmente en el análisis multivariante en función de la fecha del diagnóstico inicial. Recientemente comunicado en la reunión de la ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) de 2007, otro estudio unicéntrico que evaluaba el periodo temporal entre 1991 y 1999 sobre 96 pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM apunta en la misma dirección, y el efecto de las nuevas terapias parece relevante en la segunda mitad de la década de los años noventa en cuanto a mejoría de la SG³³.

3.1.3 El proyecto *Álamo* como herramienta para estudiar el cáncer de mama en España.

En Diciembre de 1998, coincidiendo con la celebración de la 21ª edición del *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)*, se diseñó una iniciativa por parte de oncólogos médicos adscritos al Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM), cuya finalidad era organizar la recogida sistemática de datos de pacientes, hombres o mujeres, diagnosticados de CM en España durante intervalos consecutivos de tres años con el fin de analizar la forma de presentación de la enfermedad, las tendencias terapéuticas y la evolución de los pacientes. En el presente trabajo hemos seleccionado las dos primeras cohortes del proyecto, el Álamo I (AI) entre 1990 y 1993 y el Álamo II (AII) entre 1994 y 1997, que recogen los pacientes que fueron los tratados en los diferentes centros españoles vinculados al grupo GEICAM durante dichos intervalos temporales.

Se trata de un registro hospitalario retrospectivo basado en los datos recogidos en las historias clínicas de las pacientes que globalmente representa a más de un 10% del total de las pacientes diagnosticadas de CM durante dichos periodos en España. Una de las principales cualidades de este proyecto reside en su continuidad en el tiempo, que

nos permite hacer comparaciones en cuanto al estadio de la enfermedad al diagnóstico, a su tratamiento o evolución a largo plazo y que resultan de especial relevancia para pacientes, médicos e incluso para la propia gestión de los recursos sanitarios. Es la base de datos más completa y amplia de la que disponemos actualmente en España con respecto al CM. Los datos revelan que en cuanto a la distribución de estadios al diagnóstico, y en concreto del estadio I, así como en cuanto a los datos de supervivencia, nuestros valores son equiparables a otros países europeos si bien todavía son peores que los de la población americana durante dicho periodo. Entre el AI y AII se advierte una mejoría en términos de supervivencia de las pacientes, de la proporción de pacientes diagnosticadas en estadios iniciales I y con respecto a los tratamientos iniciales con cirugía conservadora como indicador de calidad en el tratamiento del CM³⁴⁻³⁶. El beneficio de los nuevos tratamientos en estadios avanzados de la enfermedad no es aun patente en el periodo que abarcan estas ediciones del proyecto Álamo pero es un apartado que merece ser analizado en las futuras versiones de este registro.

En el contexto de los registros poblacionales de cáncer a nivel mundial, desde los primeros elaborados en los años 60 ha existido una notable evolución, y el proyecto Álamo cuenta con las variables mínimas y recomendadas internacionalmente, junto con datos adicionales con respecto al diagnóstico, tipo tumoral, tratamiento y evolución de la enfermedad. Asimismo, desde un punto de vista ético-legal se ajusta a la normativa de protección de datos vigente en España, lo cual es otro aspecto destacado en la evaluación de un registro de cáncer. Clásicamente este tipo de estudios descriptivos se ha considerado como “mecanismo generador de hipótesis” que deberán ser confirmadas en ensayos estrictamente diseñados con esos objetivos³⁷. Varios trabajos han subrayado también la relevancia de registros de este tipo en el desarrollo de estrategias que

permitan mejorar los estándares de tratamiento y los resultados en cuanto a supervivencia a nivel mundial^{38, 39}.

En la literatura tenemos varios ejemplos previos a este trabajo de análisis realizados en base a los datos de las dos cohortes del proyecto Álamo, más allá del mero análisis descriptivo de ambas^{35, 36}. Se han enfocado en la incidencia y evolución de los subgrupos de pacientes operables con ganglios positivos⁴⁰, negativos⁴¹ y la SG para todos los estadios de la enfermedad⁴², así como sobre el posible impacto en la supervivencia del intervalo de inicio del tratamiento quimioterápico adyuvante desde la cirugía en CM en estadios iniciales⁴³. Nuestro trabajo pretende profundizar aquí en el análisis de los factores pronósticos de supervivencia para las pacientes inicialmente diagnosticadas en estadio diseminado de la enfermedad, y en el valor concreto del abordaje quirúrgico del tumor primario para ese minoritario grupo de pacientes.

3.2 ETIOPATOGENIA E HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA.

3.2.1 Historia natural del cáncer de mama.

Una de las primeras referencias en el análisis de la historia natural de pacientes sin tratamiento activo de carcinomas de mama localmente avanzados la aportó Gross en 1880. Posteriormente, Greenwood en 1926 y Daland en 1927 analizaron sus respectivas series de pacientes no tratadas, y describieron una SG para todo el grupo de menos del 10% a 6 años o de 40 meses respectivamente. En 1968 Bloom *et al*, comunicaron su experiencia con 250 pacientes que murieron por CM en el Hospital Middlesex entre 1905 y 1933, mayoritariamente con tumores localmente avanzados o diseminados de mama. La supervivencia desde el inicio de los síntomas era del 18% a los 5 años, el 0,8% a los 15 años, con una supervivencia media para toda la muestra de dos años y medio⁴⁴(y referencias en dicha revisión). Sin embargo, también hay casos documentados de

pacientes con largas supervivencias (LS) sin haber recibido tratamiento activo para la enfermedad, demostrando así una historia natural relativamente favorable⁴⁵. La conclusión es que el CMM es letal para la mayoría de pacientes pero algunas pueden sobrevivir durante más años⁴⁴. La experiencia de Ontario entre 1938 y 1956 cuenta con la revisión de unos 10.000 casos (aproximadamente el 40% de los nuevos casos diagnosticados en la provincia en dicho periodo de tiempo) de los cuales 145 no recibieron tratamiento, si bien 100 de ellos eran casos en estadios muy avanzados. La supervivencia a los 5 años para estas pacientes desde el primer síntoma registrado era del 35% con una mediana de supervivencia de 47 meses, mientras que en el grupo de enfermedad localizada la supervivencia a 5 años era del 70% lo que conducía a plantearse que el carcinoma de mama era una enfermedad inevitablemente fatal sino se trataba⁴⁶. Para definir el límite de la latencia tumoral que nos permita definir el periodo de seguimiento más apropiado, la efectividad del tratamiento y la curabilidad del CM, se han analizado series de casos más modernas en las que se pone de manifiesto que la mayoría de las recurrencias se producen en los primeros 10 años postmastectomía siendo poco frecuentes a partir de los 20 años, momento en el que la tasa de mortalidad no es estadísticamente diferente de la población general⁴⁷.

Estas series son evidencias prácticas de la evolución natural de la enfermedad sin intervención terapéutica alguna y a partir de ellas, junto con los conocimientos progresivamente adquiridos sobre la histología y la biología del cáncer, se han planteado distintas teorías sobre el desarrollo y evolución del CM. En 1840 Virchow formuló, en virtud de sus observaciones del estudio de autopsias, la teoría de que un tumor con origen en un foco mamario migraba a través del sistema linfático a los ganglios axilares como primera estación de filtrado desde la cual se diseminaba a otras estaciones ganglionares, que una vez saturadas permitían su distribución por otros

tejidos óseos y viscerales. Halsted de acuerdo con la concepción de la progresión ordenada del CM en la que las metástasis a distancia eran consecuencia de la extensión local de la enfermedad, estableció la justificación para la cirugía radical de la mama como terapia eficaz para el control de la enfermedad⁴⁸. Posteriormente, y enfrentándose a esta teoría, Fisher propuso su *teoría del predeterminismo biológico* y la diseminación hematógena de los tumores mamarios incluso antes de su detección clínica, con una evolución determinada por la biología del tumor y la interacción del mismo con el huésped. Este planteamiento tuvo importantes implicaciones terapéuticas sobre el abordaje sistémico inicial del CM incluso en tumores localizados y sobre la agresividad del tratamiento local de la enfermedad, que según esta concepción no modificaría sustancialmente la supervivencia⁴⁹. Así en la segunda mitad del siglo XX se desarrolló el tratamiento sistémico de la enfermedad incluso en estadios localizados con franca repercusión en la supervivencia⁵⁰. A finales del siglo XX, Hellman y Harris proponen un cambio de paradigma al sintetizar los principales aspectos de las dos teorías anteriores emergiendo la *hipótesis del espectro*, de la heterogeneidad del CM desde la enfermedad local a la sistémica, enfatizando la necesidad tanto de un control local como del tratamiento sistémico⁵¹. Demicheli también formuló su visión de la enfermedad correlacionando las teorías vigentes del crecimiento continuo de los tumores (Gompertziano) con los datos del patrón de recurrencia bifásico observado en la clínica. En ella se incorporaban los conceptos de *latencia tumoral* en fases específicas de la enfermedad (fase preclínica y micrometastásica), las transiciones estocásticas entre los periodos, y la posibilidad de que existieran señales iniciadoras del crecimiento tumoral como las intervenciones quirúrgicas o factores dependientes del microambiente circundante que favorecerían el potencial proliferativo y también angiogénico de las células tumorales^{44, 52}. Por otra parte, se han construido también modelos matemáticos

que pretenden ayudar en la búsqueda de armas eficaces contra la enfermedad desde el punto de vista tanto del diagnóstico precoz como del tratamiento. Destacan entre ellos los de Norton y Simon⁵³, Speer *et al*⁵⁴, Spratt *et al*⁵⁵, o Koscielny *et al*⁵⁶. Es importante para el diseño de estos modelos definir si el crecimiento del tumor primario es una función continua o interrumpida por periodos de latencia⁵⁷. Además del estudio de la cinética del crecimiento tumoral y de las interacciones del tumor y el huésped como parte de la teoría de la latencia tumoral, los avances más recientes sobre el conocimiento del comportamiento de las células circulantes y las micrometástasis en médula ósea, sobre los patrones de expresión génica del tumor primario que predicen su capacidad metastásica, y sobre la teoría de las células *stem* tumorales contribuyen a tener una perspectiva global e integradora del comportamiento del CM en sus distintas fases.

3.2.2 Factores de riesgo y biología del cáncer de mama.

Existen varios factores de riesgo que se han asociado al desarrollo del CM. Dentro de los factores propiamente biológicos de la paciente, la edad y el género son los más destacados, así el CM es más de cien veces más frecuente en mujeres y conforme aumenta la edad de 35 a 65 años⁵⁸. La raza parece tener también cierto efecto en cuanto al riesgo, posiblemente influida por los hábitos de vida y el estatus socioeconómico⁵⁹. Hay determinadas lesiones benignas de la mama como las lesiones proliferativas con atipia que pueden aumentar el riesgo relativo de cáncer pero sin duda es la historia personal de CM tanto infiltrante como *in situ* la que ha demostrado estar relacionada con el aumento del riesgo en el desarrollo de CM contralateral⁶⁰. Los factores hormonales o reproductivos están asociados con el riesgo de desarrollar cáncer, de modo que la exposición prolongada y las altas concentraciones de estrógenos aumentan el riesgo, la menarquia precoz⁶¹ o la menopausia tardía⁶², los ciclos menstruales

regulares⁶³, la nuliparidad⁶⁴, la edad mayor de 35 años para el primer embarazo⁶⁵, o varios factores que modifican los niveles de estrógenos como son el tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres postmenopáusicas^{66, 67} o los anticonceptivos orales en mujeres premenopáusicas^{68, 69} han sido igualmente discutidos en este contexto, con un incremento en el riesgo relativo para los primeros pero un no tan claro aumento en cuanto a los anticonceptivos. Existen determinantes ambientales que pueden influir también en el riesgo de desarrollar CM, el estatus socioeconómico alto que refleja distintos patrones reproductivos, y de empleo de programas de cribado poblacional se ha asociado con una mayor incidencia de la enfermedad⁷⁰. La influencia de hábitos de vida como la actividad física⁷¹, y factores dietéticos como la ingesta de grasas⁷², alcohol o fitoestrógenos se han considerado también como factores de riesgo⁷³. La exposición a radiación ionizante principalmente en edades jóvenes incrementa el riesgo⁷⁴. Finalmente, es notable la contribución al riesgo de los factores propiamente genéticos, entre el 80-85% de los casos no tienen historia familiar conocida pero si esta existe, el riesgo aumenta considerablemente en función del número de familiares afectados, siendo modulado además por otros factores⁷⁵. Dentro de los CM hereditarios, los determinantes mejor caracterizados son las mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2 que codifican proteínas esenciales en la reparación del DNA⁷⁶. No obstante, hay otros síndromes hereditarios que se asocian con el desarrollo de CM como son el síndrome de Li-Fraumeni o Peutz-Jeghers y actualmente se realizan continuos esfuerzos en el campo del CM hereditario para descubrir nuevos loci implicados⁷⁷.

Los avances en el conocimiento de la biología del CM nos conducen a cambiar sustancialmente el enfoque de la enfermedad, no nos encontramos ante una entidad única como se había planteado hasta ahora sino que cada vez hay más pruebas de la heterogeneidad del CM⁷⁸. El CM es una compleja enfermedad genética caracterizada

por la acumulación de múltiples alteraciones moleculares. Parece que la clasificación basada en datos clínico-patológicos que hasta ahora era la que fundamentaba nuestras decisiones terapéuticas no resulta suficiente para representar la compleja cascada de acontecimientos que explican el comportamiento clínico de los tumores, en este sentido las nuevas tecnologías de análisis molecular ofrecen hoy un avance de especial importancia. Progresivamente se añaden nuevos parámetros como la expresión de receptores hormonales (estrógenos, RE y progesterona, RP), el índice proliferativo o la sobreexpresión del oncogen HER2/neu para seleccionar el abordaje terapéutico más adecuado y la lista de candidatos a marcadores en el CM continúa creciendo cada día⁷⁹. Las estrategias diagnóstico-terapéuticas deben perfeccionarse e individualizarse para cada paciente concreto atendiendo a las características genéticas y moleculares de los tumores. Los avances tecnológicos de los últimos años permiten estudiar múltiples muestras simultáneamente desde distintos niveles funcionales, ADN, ARNm o la propia proteómica y con todo ello vamos progresando en varias direcciones⁸⁰.

En primer lugar, se ha construido una clasificación molecular del CM. Varios equipos han trabajado en el análisis no-supervisado de los patrones de expresión génica de los tumores de mama. Así la clasificación taxonómica definió inicialmente varios grupos: basal (predominantemente RE, RP y HER2 negativo), aquellos que sobreexpresan HER2 y varios genes del amplicón, y el grupo luminal que tiene al menos dos subtipos A y B, cada cual con distinto patrón de expresión y comportamiento⁸¹⁻⁸³. Estos patrones de expresión caracterizan a los tumores más allá de la expresión de RE, HER2 o el grado de diferenciación y podrían reflejar la presencia de células de distinto origen con propiedades biológicas intrínsecas diferentes.

Pero no solo se ha perfeccionado la clasificación de los tumores de mama sino que se han obtenido los patrones de expresión génica de grupos de tumores con

pronóstico conocido con el objeto de dotar de valor pronóstico a la denominada “firma genética”. Así se obtuvieron el perfil de 70 genes (*Mammaprint*[®])^{84, 85} y el de 76 genes⁸⁶ comparando tumores en estadios iniciales con pronósticos conocidos, o la firma de 21 genes predictora de la recurrencia (*Oncotype DX*[®]) en pacientes con CM en estadio localizado que recibieron tratamiento con tamoxifeno y presentaron posteriormente recaída de la enfermedad⁸⁷. Estas herramientas están disponibles para ayudar en el planteamiento inicial del enfoque terapéutico más adecuado para las pacientes.

Un área de intensa investigación en el presente es la búsqueda de factores predictivos de respuesta a tratamientos con esquemas quimio u hormonoterápicos concretos principalmente en el enfoque neoadyuvante⁸⁸⁻⁹¹.

Conjuntamente, los análisis de expresión génica se han realizado también con un enfoque funcional, buscando aquellas características que se asocian con la progresión tumoral, el desarrollo de metástasis⁹² o con los procesos reguladores de las mismas⁹³, definiendo la utilidad de nuevos marcadores y construyendo modelos que pretenden explicar la cascada metastásica. Así, no sólo el tumor primario ha demostrado ser heterogéneo sino que también lo son las células del mismo que metastatizan a distancia. La inestabilidad genómica subyacente puede explicar biológicamente la presencia de un pico precoz de recaídas y uno más tardío en la historia natural de la enfermedad⁹⁴. Con este enfoque, se han definido la firma de 512 genes que refleja la presencia de fibroblastos estimulados por factores de crecimiento en el estroma tumoral (*el patrón de cicatrización*)⁹⁵, la que refleja la capacidad de las células tumorales de vivir en un microambiente hipóxico dada su capacidad para expresar funciones pro-angiogénicas⁹⁶ o la firma de 186 genes relacionada con la capacidad invasiva de las células⁹⁷. Se añaden a los anteriores, los patrones de expresión génica que reflejan la presencia de estímulos oncogénicos como RAS, SRC, WNT o E2F, representantes de distintas rutas

moleculares implicadas en el proceso de metástasis⁹⁸ o los que reflejan la afinidad de determinados tumores por localizaciones metastásicas concretas como el pulmón⁹⁹ o el hueso¹⁰⁰. Se han estudiado las características de las células de CM con potencial tumorogénico de crecer y progresar con expresión clínica¹⁰¹, la teoría de las células *stem* en este sentido trata de explicar en parte la etiopatogenia de los tumores sólidos y en concreto del CM¹⁰², al igual que su papel en el desarrollo de las metástasis¹⁰³. Más allá de los patrones clínicos de distribución de las metástasis que se asocian a distintos pronósticos, es fundamental conocer la biología de las mismas para perfeccionar la capacidad predictiva de estos perfiles¹⁰⁴.

Otro paso imprescindible es definir la aplicabilidad práctica y reproducibilidad de estas técnicas¹⁰⁵, cuestión abordada ya en varias publicaciones, para contar con una herramienta verdaderamente reproducible y fiable^{106, 107}. En consecuencia, el desarrollo de modelos integrales que contemplen los datos clínicos y moleculares de los tumores es esencial en la moderna concepción del CM como un espectro heterogéneo¹⁰⁸.

3.2.3 El concepto de larga supervivencia en CMM. ¿Se puede curar el CMM?

Mediante un análisis de supervivencia a largo plazo que nos da una idea del pronóstico del CM en función de la evolución de la enfermedad, el modelo estadístico de Hatteville *et al*¹⁰⁹ estimó una probabilidad de supervivencia a 20 años para todas las pacientes en el momento de la cirugía de 0,78, que aumentaba 10 años después de la cirugía si no se habían diagnosticado recurrencia o metástasis a 0,89. Mientras, la probabilidad de una paciente de estar viva a 20 años descendía a 0,72 cuando se observaba recurrencia locorregional, a 0,18 si se detectaban metástasis a distancia y a 0,09 si se detectaban ambos eventos. Las recurrencias se producen principalmente en los tres primeros años desde el diagnóstico debido a la presencia desde el diagnóstico de

enfermedad micrometastásica, éstas son con mayor frecuencia a distancia y en concreto a nivel óseo^{110, 111}.

El CM diseminado es una enfermedad heterogénea cuyo pronóstico y curso clínico varían considerablemente según factores dependientes bien del huésped, como la edad o la comorbilidad asociada y/o del propio tumor, como el grado histológico, presencia de receptores hormonales o la localización anatómica de la enfermedad. La SG esta en torno a dos años pero la individual es variable y la elección del tratamiento depende mucho de dichos factores, en cada caso concreto se debe hacer un balance entre el riesgo y el beneficio, y definir los perfiles de comportamiento nos puede ayudar al enfoque individualizado de la enfermedad. En el caso de la subpoblación que cursa con enfermedad indolente se deben evaluar los efectos a largo plazo de los tratamientos sobre la calidad de vida y los beneficios en cuanto a la supervivencia teniendo en cuenta como horizonte la potencial cronificación de la enfermedad y no exclusivamente la paliación de los síntomas¹¹². La identificación de esas pacientes que logran supervivencias prolongadas es un objetivo trascendental al considerar el concepto de la potencial “curabilidad” del CMM^{113, 114}.

Para analizar dicho fenotipo son necesarios estudios con largos seguimientos¹¹⁵, lo cual es poco común en la enfermedad metastásica pues la mayoría de ellos se limitan a los primeros cuatro años de evolución. Los trabajos que cumplen esas características, suelen analizar las respuestas completas (RC) obtenidas como reflejo de la eficacia terapéutica de tratamientos específicos, bien con quimioterapia convencional o con los más controvertidos esquemas de altas dosis de quimioterapia¹¹⁶.

Los artículos más antiguos que evalúan la capacidad de la quimioterapia convencional para inducir respuestas duraderas se publicaron a finales de los años 70, la experiencia de la *Clínica Mayo* publicada por Decker *et al*¹¹⁷ encontró un 11% de RC

que se correspondían con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 2% a 6 años para dichos pacientes y del 0,2% para los pacientes de toda la serie, lo cual presenta un panorama poco alentador en cuanto a la supervivencia con la salvedad de que dada la época los regímenes de tratamiento empleados eran subóptimos. Posteriormente en la década de los 80, Pedrazzini *et al*¹¹⁸ comunicaron su experiencia en pacientes tratados con quimiohormonoterapia frente a la secuencia de hormonoterapia seguida de quimioterapia, las RC alcanzaron el 17% entre las pacientes con tratamiento concomitante y el 8% en las que comenzaron con tratamiento hormonal, logrando una SLE del 20% a 6 años entre el grupo que alcanzó RC frente al 3,2% de toda la serie. Las pacientes que lograron RC tenían relativa baja carga tumoral. Fischer *et al*¹¹⁹ evaluando la experiencia en Reino Unido encontraron una baja tasa de RC, en torno al 4%, posiblemente debido a la naturaleza de los esquemas de quimioterapia empleados, pero la diferencia en SLE a más de tres años entre dicho grupo frente a la serie global era claramente positiva. La presencia de enfermedad visceral en esta serie no evitaba una prolongada RC a la quimioterapia. Ya en la década de los 90, Tomiak *et al*¹²⁰ publicaron sus resultados sobre una serie de más de 1.000 pacientes incluidos en 5 ensayos de quimioterapia de primera línea para la enfermedad metastásica del grupo cooperativo europeo EORTC, solo un 9% de ellos habían recibido tratamiento adyuvante previo y casi la mitad recibieron tratamiento hormonal concomitante. Obtuvieron un 7% de RC que se reflejaban en una SLE de 17% a 6 años frente a un 1,4% en el global de la serie. El análisis multivariante para SLE reveló la inclusión de las antraciclinas en el tratamiento y el buen estado funcional como predictores de buen pronóstico a largo plazo. En la revisión de la experiencia del MDACC¹²¹ de más de 1.500 pacientes seguidas durante al menos 10 años, se define un 3,1% de pacientes con RC a esquemas de quimioterapia basados en doxorrubicina durante más de 5 años. Dichas mujeres de

perfil favorable eran preferentemente jóvenes, premenopáusicas, con baja carga tumoral y con buen estado funcional y los autores concluyen que se trata de un pequeño porcentaje de mujeres pero sobre las que podría estudiarse la aplicación de estrategias de consolidación de la respuesta pensando en una potencial “curación” para ellas. Las pacientes con buen estado funcional, menor número de focos metastásicos y baja incidencia de afectación hepática son también las que más frecuentemente obtienen RC tras primera o segundas líneas de tratamiento sistémico, y hasta un 3,2% de todas las pacientes estaban vivas a los 5 años en la revisión de la experiencia del grupo japonés de Yamamoto *et al*¹²². En general, entre un 5 y un 10% de las pacientes con CMM sobreviven 5 o más años y entre el 2 y el 5% se pueden considerar largas supervivientes¹¹⁷⁻¹²⁵, es destacable que las series más antiguas recogen pacientes sin tratamientos adyuvantes previos, vírgenes de tratamiento como lo son las pacientes diagnosticadas inicialmente en estadio diseminado que analizamos en esta tesis.

Los estudios que evaluaban el papel de la quimioterapia con esquemas de altas dosis y trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) obtenían en general tasas de RC mayores de las esperadas con los esquemas de quimioterapia convencional, y la SLE para las pacientes que participaron en dichas series oscilaba entre el 11%¹²⁶ y más del 20% a 5 años para los estudios con mejores resultados^{116, 127, 128}. Entre los factores predictivos de SLE a largo plazo estaban principalmente y según los estudios, la edad joven¹²⁹, la ausencia de tratamiento quimioterápico adyuvante previo^{126, 128, 130, 131}, la ausencia de enfermedad visceral^{128, 130, 131}, la afectación metastásica única^{116, 127, 129} y la RC al tratamiento de inducción para la enfermedad metastásica^{116, 127, 130, 132}. Con todo, el meta-análisis realizado por la Cochrane de aquellos ensayos clínicos aleatorizados que comparan la eficacia de los tratamientos basados en esquemas de quimioterapia a altas dosis con TAMO frente a los de quimioterapia a dosis convencionales, en su

actualización de 2005, no encontró diferencias significativas en cuanto a SG a uno, tres y cinco años comparando los dos tipos de tratamiento. En consecuencia no se recomiendan los esquemas de altas dosis fuera del contexto del ensayo clínico¹³³ con lo cual el empleo de esta modalidad de tratamiento en la enfermedad metastásica es controvertido actualmente y sigue siendo estudiado solo por grupos especializados¹³⁴.

La comparación entre los resultados de ambos esquemas de tratamiento puede estar influida por sesgos de selección en el grupo de pacientes tratadas con altas dosis, al preseleccionar a las candidatas entre las pacientes jóvenes, con buen estado funcional¹³⁵, funciones orgánicas adecuadas y con enfermedad quimiosensible¹¹⁶, así como al menor tamaño muestral de dichas series frente a las de quimioterapia a dosis convencionales. En todo caso, datos anteriores sugieren que las características de las pacientes que logran remisiones duraderas con ambos esquemas de tratamiento son esencialmente similares aunque las tasas concretas de respuesta varíen.

La comparación de los perfiles de largas frente a no largas supervivientes (LS) en una misma serie de CM fue realizada por Vincent *et al*¹³⁶ que en 1986 publicaron la experiencia del Hospital *Royal Marsden* enfrentando las características de las pacientes cuya supervivencia era mayor de 5 años con las de aquellas pacientes de la cohorte analizada de 1066 pacientes con supervivencias más cortas. De acuerdo con sus datos, las pacientes en el grupo de LS eran mas jóvenes, la localización de las metástasis al diagnóstico era más frecuentemente ósea (con un inesperado elevado porcentaje de afectación cerebral) y el número de localizaciones metastásicas era inferior (diferencia que se conserva hasta el momento de la muerte no solo al diagnóstico), presentando también mejor respuesta a los tratamientos sistémicos. El intervalo libre de enfermedad (ILE) desde el diagnóstico inicial (pues en este estudio se analizan tanto pacientes inicialmente diagnosticadas con CMM como las que han presentado recaídas) es mayor

en el grupo de LS. Los autores concluyen de su revisión que no se puede descartar que existan otros factores por definir que permitan distinguir mejor estos grupos no identificados dadas las limitaciones del estudio.

Las evidencias anteriormente expuestas ponen de manifiesto la relevancia práctica de definir el perfil de las pacientes LS con CMM en nuestro caso particularizando en el subgrupo de pacientes inicialmente diagnosticadas en estadio diseminado.

3.2.4 La enfermedad oligometastásica y el estadio IV-NED.

El término de cáncer de mama oligometastásico fue acuñado por Hellman¹³⁷ para definir “una carga tumoral confinada locorregionalmente sobre la cual se podía aplicar un tratamiento agresivo con quimio o radioterapia” y el concepto de estadio IV sin evidencia de enfermedad (NED) se define como “recurrencia locorregional o a distancia que ha sido resecada con intención curativa y/o irradiada sin quedar evidencia de enfermedad”, hoy en día se trata de conceptos en discusión^{138, 139}. La incidencia real de esta situación esta en torno a un 5% según los datos de series de autopsias^{140, 141}. La detección de aquellas pacientes que podrían beneficiarse desde el punto de vista pronóstico de un abordaje más agresivo y multimodal representa un reto¹⁴².

Se han documentado varias experiencias que sugieren la hipótesis de que la aplicación de un tratamiento multimodal a un grupo seleccionado de pacientes con CMM limitado puede traducirse en largas SLE o incluso “curación” para algunas pacientes, dichos trabajos añaden tras un abordaje local con cirugía o radioterapia esquemas bien de quimioterapia a altas dosis con TAMO¹⁴³⁻¹⁴⁵, de quimioterapia a dosis convencionales u hormonoterapia de mantenimiento¹⁴⁶⁻¹⁵⁰. El análisis de factores pronósticos en pacientes con estadio IV-NED realizado por Juan *et al*¹⁵¹, puso de

manifiesto que la ausencia de afectación ganglionar axilar en el momento de la mastectomía y el haber recibido tratamiento sistémico tras el abordaje local se asocian a mejor pronóstico lo cual apoyaría la administración de tratamiento sistémico complementario.

La mayoría de las críticas sobre estos estudios se refieren a la inclusión de poblaciones heterogéneas, considerando entre las pacientes tanto a aquellas que como única afectación tienen micrometástasis en la médula ósea, como a las que dentro de una definición amplia presentan exclusivamente afectación de partes blandas. De este modo, es difícil distinguir la afectación local, regional o de partes blandas frente a la diseminación a distancia. Igualmente heterogéneos son los métodos empleados para diagnosticar la diseminación de la enfermedad¹³⁹. Para llegar a conclusiones definitivas es preciso emprender ensayos clínicos prospectivos, amplios, controlados y con largos seguimientos, que permitirán la integración de esta teoría en la práctica clínica, ya que las evidencias disponibles hasta el momento aportan un nivel de evidencia III^{145, 149} y II¹⁵⁰. Es necesaria la construcción de modelos pronósticos para seleccionar los candidatos más óptimos a un abordaje agresivo con un horizonte curativo¹¹⁴.

3.2.5 Cáncer de mama metastásico diagnosticado *de novo* o como recaída de una enfermedad previamente localizada.

El CMM es diagnosticado en la mayor parte de los casos como recaída tras una enfermedad inicialmente limitada, y la frecuencia con la que la enfermedad es detectada en estadio diseminado en el momento del primer diagnóstico, CMM *de novo*, es mucho menor, entre el 5 y el 10% de los casos¹⁵². Las experiencias publicadas sobre los factores pronósticos o sobre la evolución de la enfermedad en este particular subgrupo de pacientes son limitadas. La proporción de los pacientes que participan en ensayos

clínicos para la enfermedad avanzada pertenecientes a este subgrupo es variable entre unos ensayos y otros, oscilando entre un 10 y un 31% de las pacientes. El estudio retrospectivo realizado en el Hospital 12 de Octubre sobre 1359 pacientes, entre 1992 y 1998, con una mediana de supervivencia de 39,4 meses, comparó ambos grupos de pacientes con CMM. Existían diferencias en las características clínicas e histológicas de las pacientes con CMM *de novo*, éstas eran mayores, con mayor incidencia de carcinoma lobulillar, mayor tamaño tumoral (T₃₋₄ según la clasificación TNM) y una localización metastásica preferentemente ósea. A pesar de ello, los resultados del análisis de supervivencia no demostraron diferencias en cuanto a la SG de ambos grupos (globalmente de 24 meses) ni tampoco en términos de tasa de respuestas ni SLP de modo que los autores llevaron a cabo un análisis conjunto de los factores pronósticos como en otros estudios previos¹⁵³. De momento esta es hasta donde nosotros conocemos la única referencia al respecto de la comparación entre ambos grupos de pacientes con CMM (recaídas frente a diagnósticos *de novo*) de modo que la hipótesis de trabajo de estudiar el comportamiento de los tumores de mama inicialmente metastásicos, que no han recibido tratamientos previos y sus factores pronósticos es un terreno que creemos merecedor de atención como entidad independiente. El avance de las técnicas diagnósticas (p. ej. técnicas de imagen como la PET) en los últimos años permite diagnosticar pacientes metastásicas con menor carga tumoral, de modo que una caracterización de estas pacientes podría contribuir a mejorar el manejo de la enfermedad en un subgrupo de importancia creciente en la práctica clínica.

3.3 FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA.

3.3.1 Introducción al concepto de factores pronósticos y predictivos de respuesta.

Un factor pronóstico nos aporta información sobre la evolución clínica de la enfermedad en el momento del diagnóstico independientemente del tratamiento

aplicado. En oncología suelen ser variables relacionadas con el crecimiento, invasión tumoral o el potencial metastásico del tumor. El valor de los factores pronósticos en estadios precoces de la enfermedad se ha confirmado en gran número de estudios, pero hay menos que analicen los factores pronósticos en la enfermedad avanzada¹⁵⁴. Los marcadores pronósticos nos sirven para conocer la enfermedad, predecir la evolución de la misma, definir grupos de riesgo, orientar los tratamientos y planificar de la estrategia terapéutica informando adecuadamente al paciente, son necesarios asimismo para mejorar el diseño de los ensayos clínicos permitiendo una adecuada estratificación que permita la posterior comparación de los grupos. El estudio de los factores pronósticos plantea también el problema de que la información procede en gran medida de análisis retrospectivos, con un número de pacientes variable y heterogéneo e incompleta información sobre determinadas variables, y de que muchas veces el mismo factor se analiza con técnicas diferentes o con la misma técnica empleando distintos puntos de corte.

El estudio y la definición de nuevas variables en el terreno de los factores pronósticos es floreciente en el escenario de la enfermedad limitada pero hay que valorar adecuadamente su calidad y reproducibilidad antes de instaurar su uso en la práctica clínica, para ello se han propuesto distintos criterios^{155, 156}. Un buen factor pronóstico ha de cumplir, según la conferencia consenso del *National Institutes of Health* (NIH)¹⁵⁷, una serie de mínimos como son: aportar un valor predictivo independiente y significativo validado en la clínica, que su determinación sea factible, reproducible y disponible de manera más o menos generalizada con un adecuado control de calidad, que los resultados de su determinación sean interpretables por el clínico y tengan trascendencia terapéutica y que la medida del marcador no emplee tejido necesario para la realización de otros estudios principalmente la caracterización

histológica. La cuestión de la dependencia temporal de las “razones de tasas” (*hazard ratio*, *HR*) en los factores pronósticos ha sido también objeto de profundo análisis y discusión¹⁵⁸.

Un factor predictivo en cambio, aporta información relacionada con la probabilidad de respuesta a un tratamiento determinado, son variables relacionadas en distinta medida con las dianas de los tratamientos. Hay factores como la expresión del oncogen HER2/neu que son tanto factores pronósticos como predictivos de respuesta al tratamiento con Trastuzumab, pero no necesariamente los factores pronósticos de supervivencia han de ser también predictivos ni viceversa^{159, 160}.

La construcción de modelos predictivos de respuesta o de supervivencia tras el análisis de los factores pronósticos y su validación en una población independiente constituyen herramientas útiles para la estratificación del riesgo en los ensayos clínicos y posteriormente en la práctica clínica diaria. Además dichos modelos no son estáticos y están sujetos a continua revisión para garantizar su verdadero valor. Los modelos para CMM no se han desarrollado históricamente tanto como en el terreno adyuvante^{161, 162}, aunque contamos con algunos ejemplos¹⁶³. Con el advenimiento de las nuevas tecnologías aplicadas al estudio de factores pronósticos en CM, y la tendencia a adoptar progresivamente la nueva clasificación taxonómica, nos dirigimos a delinear de un modelo predictivo adaptado a cada subtipo de cáncer lo cual se enfrenta a la búsqueda de un modelo comúnmente válido para todas las mujeres con CMM. Sin embargo, este es un paso previo que puede ser de gran ayuda como lo fue en la enfermedad limitada.

3.3.2 Estudios sobre factores pronósticos en cáncer de mama metastásico.

El estudio de marcadores pronósticos en CM localizado ha sido tradicionalmente un punto clave en la selección de los tratamientos adyuvantes, considerando diferentes variables clínico-patológicas o más recientemente moleculares, en cambio el análisis en

pacientes con CMM bien primario o como recaída es más excepcional la literatura. El valor de la definición de los factores pronósticos en el escenario adyuvante o preventivo del CM intenta claramente beneficiar a una gran porción de la población. Mientras, en el escenario metastásico el enfoque es paliativo pero el beneficio que se puede obtener del conocimiento de los factores pronósticos en cuanto a la optimización del tratamiento de las pacientes no es menos importante¹⁶⁴.

Hay esencialmente dos tipos de estudios que incluyen a la población con CMM *de novo*. Los que no diferencian entre CMM de inicio y el que es diagnosticado como recaída de la enfermedad, y los que han considerado esta particularidad de enfermedad *de novo* metastásica bajo distintas hipótesis de trabajo. Revisaremos las principales conclusiones de dichos trabajos.

3.3.2.1 Análisis conjunto de CMM *de novo* y recurrente.

Considerando conjuntamente la enfermedad metastásica, CMM *de novo* y recurrente, se han citado el tratamiento con quimioterapia adyuvante, el ILE, la localización de la afectación metastásica, el estado menopaúsico y de los receptores hormonales, parámetros séricos como los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y la afectación metastásica múltiple como factores importantes en términos de SG¹³⁹.

La búsqueda de los factores pronósticos en CM inicialmente metastásico es relevante en tanto buscamos un perfil de mujeres sobre las cuales nos planteamos reorientar el paradigma de la paliación por una potencial curación o cronificación de la enfermedad. Además el planteamiento es clínica y biológicamente relevante en un momento en que, reconocida la heterogeneidad del cáncer de mama, es preciso cuestionar si las particularidades de este estadio de la enfermedad pudieran influir en su manejo práctico. En principio estas pacientes representan del 3-10% del total de las

pacientes en la población general con diagnóstico de CM y del 5-20% de las incluidas en la mayoría de estudios sobre factores pronósticos en la enfermedad metastásica. Cada vez hay mas evidencias que apoyan el concepto de que en el estadio metastásico no se trata de una mera proyección de los principios que guían la práctica en la enfermedad limitada¹⁶⁵.

En primer lugar hay que referirse a los estudios que analizaron los factores pronósticos de supervivencia en muestras procedentes de ensayos clínicos con lo cual llevan implícito el problema de no resultar absolutamente un fiel reflejo de la población al estar determinada la selección de la muestra por los criterios de inclusión predefinidos en el protocolo. El grupo cooperativo ECOG¹⁶⁶ (*Eastern Cooperative Oncology Group*) diseñó un ensayo clínico (EST2181) prospectivo multicéntrico con el objetivo de evaluar los discriminantes pronósticos en un gran grupo de pacientes que recibían el mismo tratamiento para CMM (la combinación DAVTH, ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo, tamoxifeno y fluoximesterona) entre 1982 y 1985. En cuanto a la SG, la presencia de metástasis hepáticas, de receptores estrogénicos negativos, 3 o más lugares con afectación metastásica y el haber recibido tratamiento adyuvante previo con quimioterapia, tenían valor independiente en el modelo multivariante realizado con el 50% de la muestra y validado en el resto. El MDACC¹²⁸ comunicó sus resultados sobre el análisis de factores pronósticos a partir de los datos de pacientes incluidas en ensayos con esquemas de quimioterapia a altas dosis, con o sin TAMO, entre 1985 y 1990, encontrando también la enfermedad hepática y el tratamiento con quimioterapia adyuvante como factores significativos en el análisis multivariante, pero añadieron también al modelo la presencia de afectación metastásica de tejidos blandos como variable de interés. Otro grupo cooperativo oriental, el JCOG¹⁶³ (*Japan Clinical Oncology Group*), construyó su índice pronóstico de supervivencia para la enfermedad

metastásica a partir de las más de 200 pacientes incluidas en su ensayo multi-institucional fase III JCOG8808, dicho índice incluyó como los anteriores el tratamiento quimioterápico adyuvante y la afectación metastásica hepática pero también el aumento de los niveles de LDH sérica, la presencia de afectación de ganglios linfáticos a distancia y el ILE como variables a considerar. El índice dividía a la muestra en 3 grupos de buen, intermedio y mal pronóstico con unas medianas de supervivencia de 54,5, 24,6 y 10,6 meses respectivamente y fue posteriormente validado en una muestra de 315 pacientes consecutivas que recibieron tratamientos basados en antraciclinas procedentes de una sola de las instituciones participantes. De nuevo en el contexto de los ensayos de quimioterapia a altas dosis, en este caso en pacientes estadio IV con enfermedad oligometastásica, Nieto *et al*¹⁴⁵ construyeron otro índice pronóstico para la SG y la SLP. En esta muestra de 60 pacientes, seleccionadas entre 1991 y 1998, los factores pronósticos obtenidos en el análisis multivariante para la SG eran el ratio de afectación ganglionar axilar y la sobreexpresión de HER2, mientras que para la SLE eran el número de localizaciones metastásicas y también la sobreexpresión de HER2. El índice separaba la población en tres categorías con una SG del 83%, 53% y 30% respectivamente para cada una de ellas. Sledge *et al*¹⁶⁷, publicaron su análisis de supervivencia para el ensayo E1193 del Intergrupo, en el que se evaluaba la actividad de los esquemas con antraciclinas o taxanos como agentes únicos frente a la combinación de los mismos. En esta muestra de más de 700 pacientes reclutadas entre 1993 y 1995, la negatividad de los receptores hormonales, la presencia de 3 o más localizaciones metastásicas, el ILE corto (menor de 24 meses) y el haber recibido tratamiento sistémico previo, eran factores con valor pronóstico independiente. Estos datos son coherentes con algunos de los resultados mencionados previamente.

Otro grupo de estudios a considerar son los que analizan cohortes retrospectivas bajo variados criterios de selección de la muestra, que si bien aportan una visión más cercana a la realidad poblacional, cuentan con los sesgos derivados de considerar pacientes tratados en una institución concreta. La experiencia del MDACC^{168, 169} con más de 600 pacientes que recibieron tratamiento con regímenes basados en antraciclinas entre 1973 y 1976, identifica como factores pronósticos en el modelo de regresión final para la SG el estado funcional, el tratamiento radioterápico previo, los niveles séricos de fosfatasa alcalina y LDH, la localización metastásica pulmonar y la extensión de la enfermedad. El grupo danés de Ryberg *et al*¹⁷⁰ modeló un índice pronóstico a partir de los resultados de su análisis sobre más de 450 pacientes tratadas con esquemas basados en epirubicina en su institución entre 1983 y 1992. Las variables significativas fueron la afectación de tejidos blandos, pulmonar, pleural, hepática y ósea, individualmente consideradas, el estado funcional, los niveles de LDH sérica, la edad y la presencia de receptores hormonales negativos o desconocidos. Con ello y asignando una puntuación a cada una de las variables definieron 4 grupos pronósticos, bueno, intermedio I, intermedio II y malo que se corresponden con unas supervivencias medianas de 34, 19, 12 y 7 meses respectivamente. Finalmente, validaron su índice pronóstico en una nueva serie de 116 pacientes tratados en la misma institución en el periodo de 1992 a 1995 con resultados satisfactorios. Jimeno *et al*¹⁵³ aportan una aproximación original a esta cuestión como comentamos previamente, comparando el comportamiento de un grupo de pacientes con CMM primario frente a otro con recaída de la enfermedad y concluyen considerando conjuntamente ambos grupos, argumentando como justificación para ello la ausencia de diferencias en el análisis de supervivencia de ambos por separado. El tamaño tumoral, el estado del receptor de progesterona (RP), la localización metastásica múltiple, la afectación visceral y la ausencia de RC a la primera línea de tratamiento

demonstraron tener valor pronóstico en cuanto a la SG, considerada desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica, en la serie del hospital madrileño.

Finalmente, y en línea con el argumento del último trabajo comentado, hay varios estudios que analizan los factores pronósticos de supervivencia en las pacientes con recaída de la enfermedad excluyendo en los criterios de selección de la muestra las pacientes con CMM *de novo* de manera explícita. Entre ellos los más antiguos cuentan con una mayor proporción de pacientes que no recibieron tratamientos adyuvantes con lo cual eran vírgenes de tratamiento a la recaída, y en ese sentido superponibles a las pacientes con CMM de inicio. A finales de los años 80, Clark *et al*¹⁷¹, definieron en una gran muestra de más de 1.000 pacientes que los factores que demostraban valor pronóstico tras la primera recaída eran el número de ganglios linfáticos afectados, el ILE, la localización metastásica en hígado, cerebro, pulmón o hueso y destacan especialmente la relevancia del estado de los receptores hormonales en cuanto a la SG. Por otra parte, preagrupando las recaídas según su localización, Goldhirsch *et al*¹⁷² confirmaron independientemente el valor del ILE y el estado de los receptores hormonales para diferenciar los grupos de pacientes con recaída tras tratamiento adyuvante con el esquema CMF en función de su pronóstico. Los estudios más destacados de los 90 incluyen la experiencia de Miami¹⁷³ en la cual el resultado del análisis multivariante pone de manifiesto de nuevo la importancia del ILE, el estado de los receptores hormonales y la localización dominante de la recurrencia. El grupo valenciano de Insa *et al*¹⁷⁴ llegó a conclusiones muy similares al analizar su serie de más de 400 pacientes, de nuevo la localización de la recurrencia, el estado ganglionar axilar, el estado de los receptores hormonales y el ILE son factores pronósticos independientes. Ya en el año 2000, Chang *et al*¹⁵⁴, introducen como novedad en esta colección de factores pronósticos, elementos relacionados con la biología específica del tumor

primario que pueden aún influir en el pronóstico tras la aparición de metástasis macroscópicamente evidentes. Así en su estudio sobre pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico y posterior recaída, junto a la edad, la presencia de metástasis viscerales y el ILE aparecen en esta ocasión del estado del RP, la fracción celular en fase S y la expresión de la proteína bcl-2 del tumor primario como variables para construir un índice pronóstico que divide su muestra en cuartiles con una mediana de supervivencia que oscila entre 38 y 8 meses. El esfuerzo por recoger la información a lo largo de 20 años del grupo italiano de Gennari *et al*³⁰ para evaluar la influencia de los factores pronósticos establecidos en CMM en los cambios de la SG desde la recaída a lo largo del tiempo, obtuvo la edad, el estado funcional, el ILE, la localización principal de la recaída, y en el límite de la significación, el tipo de quimioterapia adyuvante recibida como factores pronósticos independientes.

3.3.2.2 Análisis independiente del CMM *de novo*.

Los estudios que analizan la población diagnosticada inicialmente de CMM, están enmarcados por al menos tres objetivos principales; el análisis de la variación cronológica de la supervivencia en esta población, el examen del valor de la cirugía del tumor primario en la misma, o el análisis directo de los factores pronósticos de supervivencia.

Entre los que analizaron la variación cronológica de la supervivencia en CMM con el objetivo de determinar si dicha supervivencia mejora progresivamente con el tiempo y la introducción de nuevos tratamientos destacan tres estudios. Ambos seleccionan esta porción de pacientes con CMM al diagnóstico pues es el único dentro de las pacientes con CMM que permite comparaciones con controles históricos con un mínimo sesgo temporal en la interpretación de los resultados. André *et al*²⁹, realizaron

un análisis retrospectivo de supervivencia sobre más de 700 pacientes diagnosticadas primariamente de CMM en tres centros franceses demostrando que la SG de las mismas mejoraba a lo largo del tiempo pero además de ello en su análisis multivariante identificaron la afectación visceral y multiorgánica, así como el estado de los receptores hormonales como potenciales factores pronósticos de supervivencia. Ernst *et al*²⁷, más recientemente, analizaron una muestra de más de 1.000 pacientes del registro poblacional de cáncer del área geográfica de Eindhoven y demostraron la relevancia pronóstica del periodo de diagnóstico en el grupo diagnosticado entre 1985 y 2002 pero no en los previos, presentando asimismo valor pronóstico en cuanto a la SG, la presencia de metástasis viscerales, la localización metastásica múltiple y la edad de las pacientes. Sin embargo, en la población considerada globalmente desde 1975 a 2002 solo la edad al diagnóstico y el tamaño tumoral resultaron significativos en el análisis multivariante. El mayor de los análisis de las tendencias en la supervivencia a lo largo del tiempo es el realizado por Dawood *et al*³² a partir del registro SEER. De acuerdo con su modelo multivariante final, cuanto más antiguo era el año de diagnóstico, mayor el grado histológico, la edad más avanzada, el estado civil soltera, los receptores hormonales negativos y no se había intervenido el tumor primario, peor era la supervivencia tanto global como específica por cáncer.

La revisión de la literatura reveló dos estudios que si bien adolecen de un limitado tamaño muestral, y cuyo análisis estadístico es meramente univariante, están específicamente diseñados para identificar los potenciales factores pronósticos de supervivencia en pacientes exclusivamente con enfermedad primariamente metastásica. Rudan *et al*¹⁷⁵, sobre una muestra de 66 pacientes tratadas en un centro de Zagreb entre 1969 y 1988 identificaron la respuesta a la quimioterapia, la localización metastásica y el tamaño del tumor primario como principales factores determinantes de la

supervivencia. Mientras que Jubelirer *et al*¹⁷⁶, analizaron datos de 86 mujeres diagnosticadas de CMM entre 1974 y 1984 y en ellas, la localización de la recurrencia, el estado de los receptores hormonales y el tamaño tumoral al diagnóstico tenían importancia pronóstica.

Finalmente mencionaré aquellos trabajos, que posteriormente se analizarán más detalladamente, que están enfocados examinar el papel que la cirugía del tumor primario desempeña en el curso de la enfermedad metastásica. Además de incluir la cirugía dentro del estudio de los factores pronósticos de SG también aportan valiosa información sobre otros factores. Khan *et al*¹⁷⁷, ajustaron el valor de la cirugía del tumor primario por otros factores de relevancia pronóstica como son la afectación visceral, número localizaciones metastásicas y tratamiento sistémico de la enfermedad en su análisis de más de 15.000 pacientes resultando hasta ahora el estudio con mayor tamaño muestral al respecto. El grupo del MDACC¹⁷⁸, con su doble análisis inicial considerando como evento para el análisis multivariante tanto la progresión de la enfermedad como la muerte por CMM, señalan para la SG la localización metastásica y el estado HER2 como factores relevantes y para la SLP el estado de los receptores hormonales y el abordaje quirúrgico del tumor primario. Rapiti *et al*¹⁷⁹, se quedaron tras el análisis multiajustado con la edad, el método de diagnóstico, la afectación ganglionar locorregional, la presencia de metástasis viscerales o en el SNC y el tratamiento con hormonoterapia o la cirugía del tumor primario como variables de interés. Gnerlich *et al*¹⁸⁰, aportan la utilización de un concepto, *el Propensity Score*¹⁸¹, que considera variables asociadas con la probabilidad de recibir tratamiento quirúrgico *a priori* como tratamiento de la enfermedad y tratan de construir un modelo multivariante más adecuado a la realidad que el tradicional modelo de regresión de Cox. Para ellos resultaron variables estadísticamente significativas, la edad, el estado civil, la raza, el

año de diagnóstico, el estado de receptores hormonales, el tamaño tumoral, el grado histológico y el tratamiento con radioterapia o cirugía del tumor primario. Un trabajo más reciente de Fields *et al*¹⁸², incluye en su modelo multivariante final junto a la cirugía del tumor primario, la edad, las potenciales comorbilidades de la paciente (que han demostrado desempeñar un importante papel en la supervivencia en pacientes con largas evoluciones¹⁸³), el grado y el tamaño tumoral, la histología y la localización de las metástasis como determinantes del pronóstico de la enfermedad. El grupo del *Baylor College of Medicine*^{184, 185} da relevancia a la inclusión del estado de los receptores hormonales en el modelo multivariante además de la cirugía del tumor primario y del número de localizaciones metastásicas. En forma de comunicación a congreso aún no publicada, el grupo de Vlastos *et al*¹⁸⁶, introduce el tratamiento local con radioterapia del tumor primario en el análisis multiajustado junto a la edad, la raza, el año de diagnóstico, el estado civil, el grado de diferenciación, el estado de los receptores homonales (tanto de estrógenos (RE) como RP) y la cirugía conservadora o mastectomía. El control local mediante radioterapia en pacientes con CMM *de novo* ha sido evaluado también en la serie de Le Scodan *et al*¹⁸⁷, demostrando mantener el impacto en supervivencia al ser considerado conjuntamente con otras variables ya establecidas. Barkley *et al*^{188, 189}, en una de las series más actuales, consideran por su parte los tratamientos recibidos, incluidos los de diana molecular como el trastuzumab, junto con la edad, el número de localizaciones metastásicas, el estado de los RE, o el empleo de quimio o/y hormonoterapia genéricamente consideradas, como variables con relevancia pronóstica además de la cirugía del tumor primario.

3.3.2.3 Revisión de los factores pronósticos en CMM individualmente considerados.

3.3.2.3.1 Factores pronósticos clásicos (ver resumen en tabla 1):

Variables demográficas:

- Edad. La consideración de esta variable implica ciertas dificultades metodológicas, principalmente por la falta de consenso en cuanto a donde poner el límite al categorizarla. Los estudios son muy heterogéneos al respecto para edades extremas, de modo que el número de pacientes incluidas en los ensayos clínicos en los grupos menores de 35 años o mayores de 65 son escasas, y en los ensayos clínicos de tratamientos específicos, como los de altas dosis de quimioterapia, la población podría estar seleccionada en cuanto a la edad para la elección del tratamiento^{128, 145}. Teniendo en cuenta estos factores, no hay consenso de modo que la edad resulta significativa como factor pronóstico independiente en algunos estudios^{27, 30, 32, 154, 170, 179, 180, 182, 186, 188-192} y no alcanza la significación en otros^{153, 163, 168, 171, 175}. Es posible que subyacentes a esta variable existan factores biológicos por descubrir en futuros análisis¹⁹³.
- Estado menopáusico. Sufre como la anterior problemas metodológicos y el análisis de esta variable en los estudios no siempre se realiza de manera independiente de factores como p. ej. la edad¹⁹⁰. Su papel predictor de la recaída ha sido comunicado¹⁹⁴ pero no está tan definido su valor como predictor de la SG en CMM^{163, 168, 171, 172, 174}.
- Estado funcional. Varias escalas como la ECOG o el índice de Karnofsky evalúan el impacto que la enfermedad ejerce sobre las capacidades de la vida diaria del paciente y su valor es más notorio en fases avanzadas de la enfermedad¹⁹⁵. En

CMM varios grupos han destacado el valor independiente del estado funcional como predictor de la SG^{120, 166, 168, 170, 196}. Están adquiriendo cada día más relevancia en la práctica clínica nuevos trabajos que exploran el valor de escalas que evalúan aspectos relacionados con la calidad de vida de los pacientes con CMM¹⁹⁷.

Variables relacionadas con las características del tumor al diagnóstico:

- Tipo y grado histológico. Ambas variables anatomopatológicas han sido definidas clásicamente como factores pronósticos en la enfermedad limitada^{198, 199}, el documento consenso del colegio de patólogos americanos los reconoció como factores pronósticos de categoría I²⁰⁰. Sin embargo, su poder predictivo de la supervivencia en la enfermedad metastásica es más controvertido, hay trabajos que demuestran una correlación entre los patrones de diseminación metastásica y el grado histológico en pacientes con recaídas del tumor primario²⁰¹ pero es escaso el número de trabajos que incluyen cualquiera de estas dos variables en sus modelos multivariantes^{32, 180, 182, 186}, resultando frecuentemente negativos los resultados al respecto^{27, 145, 153, 178, 179}.
- Estado de receptores hormonales. Mientras que se acepta el valor predictivo de la respuesta al tratamiento con hormonoterapia de los receptores hormonales, su valor como factor pronóstico es más controvertido, no siempre ha demostrado ser independiente en términos de SG^{163, 178, 179}, y muchos argumentan en este sentido que puede tratarse más de un marcador de la velocidad de crecimiento, pues su expresión se asocia a un fenotipo en cierta medida de mejor pronóstico e incluso se correlaciona con determinadas localizaciones metastásicas como la ósea²⁰². Otros estudios por el contrario si encuentran potencial pronóstico en el estado de los receptores hormonales de tumor de manera independiente a pesar de las

correlaciones anteriormente reseñadas^{29, 32, 154, 166, 167, 170-174, 176, 180, 184, 186, 188, 189, 203}.

Por otra parte hay que puntualizar ciertas limitaciones al considerar esta variable; la heterogeneidad en cuanto a la determinación en distintos laboratorios de los receptores y la consideración conjunta o separada de los RE y RP en los diversos estudios que también complica las conclusiones al respecto^{153, 154, 184, 204}, la determinación en el estadio diseminado de los receptores hormonales no siempre es completa lo cual limita su inclusión en los modelos multivariantes¹⁶⁸, y generalmente no se considera la posibilidad en los grandes estudios poblacionales de que la expresión de los receptores sea variable entre el tumor primario y las metástasis como han demostrado algunas series²⁰⁵.

- Tamaño tumoral (T de la clasificación TNM²⁰⁶). El tamaño del tumor en el caso del CMM en general se considera basándose en la clasificación TNM bien clínica o patológica, si se resecó el tumor primario. Este parámetro en el estadio limitado es de relevancia pronóstica y nos ayuda a decidir sobre el tratamiento adyuvante pero en la enfermedad diseminada solo algunos estudios han demostrado su valor pronóstico^{27, 153, 175, 176, 180, 182}, mientras que otros no han sido capaces al considerar su efecto conjuntamente con el de otros factores^{145, 154, 170, 171, 174, 178, 179, 184}.
- Afectación ganglionar inicial (N de la clasificación TNM²⁰⁶). La afectación ganglionar axilar tiene un consolidado valor pronóstico en la enfermedad limitada como predictor de las recaídas pero el valor pronóstico en cuanto a SG de la afectación ganglionar en la enfermedad inicialmente metastásica no está tan claro. Si se consideran las pacientes con CMM, solo en las que se intervinieron del tumor primario y se realizó linfadenectomía se tiene una información adecuada para esta variable. Tras revisar los datos de las distintas series, estas pacientes no representan un porcentaje amplio de las muestras y si en estos casos nos guiamos por el estadio

ganglionar clínico se añade una heterogeneidad a la variable que dificulta alcanzar conclusiones válidas. Los estudios que han demostrado el valor pronóstico independiente de la afectación ganglionar axilar en términos de SG tienen sus limitaciones^{145, 171, 174, 179} y tenemos también series que por el contrario no coinciden en incluir el estado ganglionar axilar en sus modelos multiajustados^{128, 153, 154, 163, 178}.

- Localización de las metástasis. Esencialmente hay dos formas de abordar este concepto, hay estudios que consideran por separado cada uno de los órganos afectados por metástasis^{128, 163, 166, 168, 170, 171, 176, 179, 184, 196} y otros que las agrupan en función de la localización predominante marcada por aquella que confiere peor pronóstico^{30, 153, 154, 167, 173, 174, 177, 178, 182}. Esta es una variable para la que esta establecida la relevancia pronóstica en la enfermedad metastásica^{30, 128, 154, 163, 166, 167, 170, 171, 173, 174, 176, 177, 179, 182}. Particularizando por las principales localizaciones:

-*Metástasis viscerales.* Dentro de la afectación metastásica visceral, de gran relevancia por si misma frente a otras variables en determinadas series^{27, 128, 163, 166, 171, 173, 207}. Varios estudios se han centrado en la afectación hepática o cerebral como localizaciones con entidad propia, si bien el CM ha demostrado metástasis en tejidos como las glándulas adrenales o el tracto gastrointestinal y en definitiva múltiples nichos con frecuencias no desdeñables. La afectación hepática por CM se ha considerado clásicamente asociada a una supervivencia limitada pero las series más recientes advierten la posibilidad de que dicho pronóstico este mejorando recientemente en un subgrupo que se beneficia de tratamientos multidisciplinarios^{208, 209}. En cuanto a la afectación cerebral, de tradicional mal pronóstico, se advierten ciertas particularidades en su historia natural que merecen la atención de distintos grupos, no sólo en términos del

comportamiento clínico de dichos tumores sino también de los factores biológicos, como la sobreexpresión de HER2, que pudieran determinar este tipo de recaídas²¹⁰⁻²¹³.

-Metástasis pulmonares. La afectación visceral en general tiene reconocido mal pronóstico pero hay trabajos que sugieren que no todas las localizaciones viscerales tienen invariablemente dicha connotación, como es el caso de la localización pulmonar en forma de nodular^{118, 168, 171, 214}, una de las más frecuentes según las series dentro de la afectación visceral¹¹⁰.

-Metástasis piel y partes blandas. Esta categoría incluye la afectación ganglionar más allá de los ganglios axilares o locorreregionales, la piel y otros tejidos blandos. El pronóstico ha sido generalmente descrito como mejor que para la afectación visceral^{118, 153, 170, 174, 177}, no sin cuestionarlo como hacen Dunphy *et al*¹²⁸ en su análisis de LS tras tratamientos quimioterápicos a altas dosis. Es necesario puntualizar que en la sexta edición de la clasificación TNM se pasó a considerar a las pacientes con ganglios supraclaviculares de M₁ a N₃ con lo cual dejaron de incluirse dentro de la enfermedad propiamente diseminada dando lugar a una “migración de estadio” que ha de ser considerada al analizar series de distintos periodos para sacar conclusiones válidas^{215, 216}. La afectación ganglionar a distancia ha sido incluida en modelos predictivos de supervivencia como el de Yamamoto *et al*¹⁶³.

-Metástasis óseas. Se trata de otra localización de buen pronóstico^{30, 153, 170, 171, 174} y de las más frecuentes en CMM^{110, 217}. Los trabajos que se han centrado en analizar las características de la enfermedad con esta localización la asocian a una evolución más prolongada y con mayores índices de respuesta a

hormonoterapia dada la frecuente expresión de receptores hormonales en los tumores con metástasis óseas²¹⁸.

- Carga tumoral. La carga tumoral como medida de la afectación metastásica es otro concepto que se ha valorado en cuanto a la importancia pronóstica y se han descrito varias formas de medirla, bien a través del número de órganos afectados^{27, 145, 166, 170, 171, 174, 177-179, 184, 196} o incluso creando nuevas variables como la utilizada por el MDACC que ideó un método semicuantitativo que consideraba 12 posibles localizaciones metastásicas y su grado de afectación otorgando una escala de puntuaciones tratando de aproximarse lo más posible al concepto de “volumen tumoral”^{168, 169}. En cualquiera de los casos es un concepto que se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad diseminada^{27, 166, 177, 178, 184, 188, 189} pero no de forma unánime en todos los estudios. Indirectamente el volumen tumoral se refleja también en cierta medida en parámetros más inespecíficos como los niveles de LDH sérica o el estado funcional.

Variables relacionadas con el tratamiento o la evolución de la enfermedad:

- El intervalo libre de enfermedad^{30, 154, 163, 167, 171-174} y tratamiento adyuvante recibido^{30, 128, 163, 166, 172} son dos variables que se han definido como marcadores pronósticos en aquellos estudios que consideran las recaídas de la enfermedad solas o en conjunto con las pacientes con enfermedad inicialmente diseminada, por lo tanto no son conceptualmente aplicables a la población particular a la que se refiere esta tesis.
- Respuesta al tratamiento. La respuesta al tratamiento inicial para la enfermedad metastásica es un tema en el que han profundizado varios estudios de esquemas con quimioterapia a altas dosis en la búsqueda de los factores que permiten seleccionar

las pacientes que se beneficiarían de una estrategia de consolidación¹³⁰. En los estudios con tratamiento convencional también se ha examinado el perfil de las pacientes que consiguen RCs al tratamiento en términos de supervivencia^{120-123, 175, 207, 219, 220} y su valor pronóstico¹⁹⁶. Incluso los resultados del metanálisis de ensayos clínicos con tratamientos basados en antraciclinas que compraran la intensidad de dosis frente a dosis estándar permiten proponer la respuesta objetiva a la quimioterapia como marcador de la supervivencia en enfermedad metastásica²²¹.

- Tipos de tratamiento empleados. Carecemos de estudios que comparen el tratamiento en la enfermedad metastásica frente a la observación de modo que el valor de las distintas modalidades de tratamiento en cuanto a su capacidad para mejorar la SG en la enfermedad metastásica ha de estimarse indirectamente. Varios grupos han percibido una mejora de la mediana de supervivencia con el tiempo que se atribuye a la mejoría de los tratamientos empleados^{26, 29, 30, 32}. Cuando los estudios en enfermedad metastásica consideran el efecto de los tratamientos sistémicos, no en todos se ha demostrado su impacto en la SG^{177, 179, 188, 189}. Por su parte los trabajos que se refieren al impacto de la cirugía del tumor primario como modalidad de tratamiento local en la enfermedad metastásica coinciden en poner de relevancia el impacto de este tratamiento local en la supervivencia, como se analizará posteriormente en detalle^{177, 179, 180, 182, 186, 188, 189, 192}. En cuanto a la radioterapia como otra modalidad de control local la información de las bases de datos para la enfermedad metastásica es más limitada, haciendo difícil distinguir en algunas de ellas si el tratamiento se refería al tumor primario o a cualquier otra localización metastásica, complicando así la extracción de conclusiones unánimes al respecto^{179, 180, 186}, el grupo de Vlastos *et al*¹⁸⁶ apoyó su relevancia además de la atribuida a la cirugía.

- Niveles de LDH sérica. Algunos estudios, los más clásicos, consideran los niveles séricos de este enzima oxidoreductasa, que se eleva en los procesos de destrucción tisular pero no específicamente en los neoplásicos, como un marcador pronóstico de supervivencia en CMM^{163, 168, 170, 196}.

Tabla 1. Resumen de los principales factores pronósticos en cáncer de mama metastásico y recurrente. Revisión de la literatura.

Factores demográficos
Edad ^{27, 30, 32, 154, 170, 179, 180, 182, 186, 188-192}
Estado Funcional (<i>Performance Status</i>) ^{120, 166, 168, 170, 196}
Factores relacionados con el estadiaje y localización de la enfermedad
Localización metastásica ^{30, 128, 154, 163, 166, 167, 170, 171, 173, 176, 177, 179, 182}
Afectación multiorgánica ^{26, 166, 177, 178, 184, 188, 189}
Niveles de LDH sérica ^{163, 168, 170, 196}
Factores histológicos y marcadores moleculares
Receptores hormonales ^{29, 32, 154, 166, 167, 170-174, 176, 180, 184, 186, 188, 189, 203} y HER2/neu ^{145, 154, 178, 222}
Factores relacionados con los tratamientos ^{26, 29, 30, 177, 179, 180, 182, 186, 188, 189, 192}
Respuesta al tratamiento de primera línea ^{120-123, 175, 207, 219, 220}

3.3.2.3.2 Factores pronósticos moleculares:

- HER2/neu. Se trata de un marcador molecular introducido de lleno en la práctica clínica²²³. Ha demostrado su valor predictivo de respuesta a tratamiento con trastuzumab, que está aceptado por consenso como parte de los regímenes de tratamiento adyuvante en pacientes con tumores que sobreexpresan este miembro de la familia de receptores de factores de crecimiento. El valor como factor pronóstico ha sido constatado en tumores localizados con ganglios positivos²²⁴, sin embargo, de entre las principales series citadas que examinan el valor de los factores pronósticos en la enfermedad diseminada solo algunas de ellas, las más

recientes, cuentan con información completa sobre esta variable como para sacar conclusiones y entre las mismas aun no hay un claro consenso, con resultados positivos^{145, 178} y negativos al respecto^{154, 222}.

- Otros factores moleculares tanto otros miembros de la familia de receptores de factores de crecimiento como EGFR o VEGFR, como los marcadores de la capacidad invasiva UPA/PAI-1 y catepsina D o marcadores de la angiogénesis han sido principalmente estudiados en la enfermedad limitada²²⁵. Algunas de estas variables moleculares se han analizado también en el contexto de las recaídas en relación con la SG en la enfermedad metastásica^{154, 222}, pero no es posible aun recomendar su uso rutinariamente dentro de ningún modelo pronóstico en la practica clínica.
- Células tumorales circulantes. Las células tumorales circulantes son un reflejo de la presencia de enfermedad micrometastásica. Progresivamente los avances técnicos han permitido la cuantificación de dichas células en sangre periférica y su papel como instrumento que facilite el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y la evaluación de las respuestas a los tratamientos aplicados, está siendo explorado por diversos grupos^{226, 227}. Examinando el valor pronóstico de la cuantificación de las células circulantes hay trabajos en enfermedad limitada pero su valor ha sido asimismo probado en el estadio metastásico previo inicio del tratamiento de primera línea tanto para la SLE como en términos de SG²²⁸⁻²³⁰.
- Perfiles de expresión génica. El estudio molecular de los tumores de mama y el análisis pronóstico de los mismos se ha realizado sobre todo en el contexto de la enfermedad limitada como predictores de la recaída^{84, 86-88} y también se ha aplicado, como mencionamos previamente, en el estudio de los factores determinantes del proceso metastásico^{92, 93}. El empleo de las nuevas plataformas

como herramienta predictiva de la SG en CMM aun no es definitivo. Los modelos integrativos de los datos de las distintas plataformas parecen cobrar cada día más sentido para introducir esta potente herramienta en la practica clínica¹⁰⁸.

3.4 TRATAMIENTO DEL CMM.

3.4.1 Tratamiento sistémico del CMM.

Las pacientes con enfermedad diseminada, afectación múltiple y sintomática son buenas candidatas al tratamiento sistémico de inicio. En ocasiones el tratamiento sistémico y el local se pueden combinar en estas pacientes si alguna de las afectaciones metastásicas precisa una intervención específica p. ej. la radioterapia o fijación quirúrgica de las metástasis óseas si éstas son muy dolorosas o tienen alto riesgo de fractura patológica. La optimización de la secuencia de regímenes de quimioterapia en el algoritmo de manejo del CMM se recoge en líneas generales en algunos consensos como del *Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)*²³¹ pero la traducción práctica depende en gran medida de la toma individualizada de decisiones. La duración de los tratamientos es una cuestión debatida y en general la conclusión es que ha de tomarse una decisión individualizada según la respuesta y control sintomático logrados con el tratamiento enfrentados a los efectos secundarios asociados al mismo²³¹.

3.4.1.1 Quimioterapia en CMM.

El perfil más aceptado en los algoritmos terapéuticos de la paciente que se beneficia de un tratamiento quimioterápico sistémico para la enfermedad diseminada es aquella cuyo tumor no expresa receptores hormonales, importante factor predictivo de respuesta a hormonoterapia, y que aún con receptores positivos presenta enfermedad

rápidamente progresiva o afectación visceral (principalmente hepática o pulmonar). Cuando se considera la posibilidad de hormono frente a quimioterapia hay que tener muy en cuenta los efectos secundarios derivados de cada una de las opciones y la intención paliativa que guía en la mayoría de los casos el tratamiento de la enfermedad diseminada²³².

Analizando las principales familias farmacológicas disponibles para el tratamiento del CMM:

- Esquemas tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5FU). Son combinaciones de tratamiento empleadas en primeras líneas especialmente en las series más antiguas, el análisis de Fossati²³³ comparando los datos de 17 ensayos clínicos detectó una tasa de respuestas menor que para otras poliquimioterapias pero con un perfil de efectos secundario más tolerable. Hay otras combinaciones de fluoropirimidinas como NFL (mitoxantrona, 5FU y leucovorín) que han demostrado tasas algo mejores de respuestas que CMF con escaso impacto en la SG²³⁴.
- Antraciclinas. Son uno de los grupos de fármacos de referencia en CMM, en monoterapia la tasa de respuestas está en torno a un 35-50% en primera línea de tratamiento y se suele emplear también en combinación en esquemas tipo FAC (doxorubicina, ciclofosfamida y 5-FU) o FEC (epirubicina, ciclofosfamida y 5FU) con respuestas que oscilan entre 20 y 60%. Su empleo en CMM ha sido objeto de meta-análisis con conclusiones en la misma línea, Fossati *et al*²³³ detectaron una mayor tasa de respuestas así como mayores efectos secundarios que no se traducían a largo plazo en un beneficio claro en términos de SG para el uso de regímenes basados en antraciclinas frente a los que no las contienen. El trabajo de la Cochrane²³⁵ al respecto recomienda considerar el riesgo de toxicidades asociadas a dichas combinaciones en el contexto metastásico por dicho motivo. Para mejorar el

perfil de efectos secundarios y en especial la limitante cardiotoxicidad disponemos de las formulaciones liposomales de antraciclinas que han demostrado su utilidad en el tratamiento del CMM²³⁶.

- Taxanos. Son otra de las familias farmacológicas más activas en CMM, en monoterapia tanto docetaxel como paclitaxel demuestran actividad en pacientes con CMM hayan o no recibido antraciclinas previamente como tratamiento de la enfermedad con tasas de respuestas entre el 20 y el 55%. Asimismo, la combinación de los distintos taxanos (paclitaxel, docetaxel principalmente) con otros agentes quimioterápicos no antraciclinas, como capecitabina, gemcitabina o 5FU/leucovorín, ha demostrado beneficio en términos de tiempo a la progresión (TP) y SG. Por otra parte la resistencia cruzada entre miembros de la misma familia como docetaxel y paclitaxel es incompleta y se logran respuestas mediante el cambio de taxano a la progresión a uno de ellos²³⁷. El meta-análisis de la Cochrane sobre 21 ensayos clínicos definió que los regímenes que contienen taxanos parecen mejorar la SG, el TP y respuesta global en CMM, si bien hay gran heterogeneidad en los ensayos analizados e individualmente hay regímenes con taxanos que son más efectivos que algunos pero no todos los regímenes sin taxanos²³⁸.
- Combinaciones de antraciclinas y taxanos. Varios ensayos han evaluado la combinación de ambas familias en busca de una optimización de los resultados previos. Así el análisis de Bria *et al*²³⁹ del beneficio de la combinación frente a los regímenes basados en antraciclinas en primera línea de tratamiento de CMM definió que los esquemas con antraciclinas y taxanos mejoraban la tasa global de respuestas y las RCs con una leve diferencia en cuanto a TP, advirtiendo cierta tendencia beneficiosa pero estadísticamente no significativa en cuanto a la SG. Destaca la contrapartida de una significativamente mayor toxicidad hematológica y

aumento de la toxicidad cardíaca por antraciclinas. Por lo tanto, se sugiere considerar estos regímenes en los subgrupos de pacientes con enfermedad visceral rápidamente progresiva con limitada expectativa de supervivencia y ausencia de tratamiento efectivo ya que el deterioro del estado funcional de la paciente puede ser lo suficientemente rápido como para no permitir el empleo de una segunda línea de tratamiento.

- Gemcitabina. Es un antimetabolito pirimidínico que en monoterapia ofrece unas respuestas de entre el 15 y el 40% en función de los tratamientos previamente recibidos, resultando una opción a considerar en monoterapia en pacientes muy pretratadas con CMM con un perfil de toxicidad favorable²⁴⁰. Sin embargo, los datos de una reciente revisión sistemática de su papel en CMM no apoyan su uso en primera línea en pacientes vírgenes de tratamiento con antraciclinas, resultando más efectiva cuando se combina, entre un 40 y 70% de respuestas según las combinaciones. Con taxanos en primera o segunda línea es útil y se perfila como alternativa a las combinaciones de capecitabina y taxanos en CMM. El uso de gemcitabina en combinación como parte de un triplete no es adecuado en base a los datos que hoy se manejan²⁴¹.
- Alcaloides de la vinca. Destaca en este grupo la vinorelbina que actualmente esta disponible en formulaciones orales. En monoterapia es útil en pacientes ancianas o con comorbilidades significativas dado su perfil de toxicidad manejable²⁴² y en combinación con otros agentes como las antraciclinas o los taxanos obtiene mayores tasas de respuestas pero con un efecto no del todo claro en términos de SG, otras combinaciones con agentes como gemcitabina en pacientes muy pretratadas han sido evaluadas.

- Fluoropirimidinas. Los esquemas con 5-fluorouracilo han sido ampliamente utilizados en CMM bajo diversos esquemas de administración en combinación con leucovorín o como parte del tratamiento combinado en esquemas tan clásicos como el CMF o junto con antraciclinas (FAC/FEC, AC, etc). Otros miembros de esta familia pero en formulación oral como la capecitabina han demostrado su utilidad tanto en monoterapia como en combinación con un perfil de toxicidad aceptable. En monoterapia e incluso en enfermas resistentes a antraciclinas y taxanos demostró un beneficioso impacto en calidad de vida con una tasa de respuestas en torno al 20%²⁴³. Pero también en combinación con taxanos mejora la tasa de respuestas, el TP y la SG frente al tratamiento en monoterapia con taxanos, perfilándolo como una opción válida entre las poliquimioterapias disponibles para el tratamiento del CMM²⁴⁴.
- Quimioterapia intensiva. El meta-análisis que comparó la eficacia de la quimioterapia a altas dosis con TAMO con la quimioterapia convencional en CMM, determinó que la estrategia de intensificación aumentaba la SLE y la tasa de respuestas. Sin embargo, los datos en cuanto a SG no se decantaron a su favor en los 6 ensayos aleatorios analizados a expensas de una mayor toxicidad. Por lo tanto, su empleo en el CMM no está recomendado fuera del contexto de los ensayos clínicos¹³³. Dado el intervalo temporal analizado en este estudio que abarca los años noventa, la quimioterapia a altas dosis era una modalidad de tratamiento que se empleaba con más asiduidad que en nuestros días pues los resultados con mayor seguimiento citados se ha publicado con posterioridad.
- Platinos. Carbo o cisplatino son quimioterápicos que se han combinado con otros fármacos de diversas familias en el contexto del CMM como taxanos, capecitabina, etopósido, vinorelbina o gemcitabina con buenos resultados en términos de

actividad pero perfiles de toxicidad no del todo favorables lo cual desaconseja su uso en CMM como primera línea²⁴⁵. Sin embargo, el papel en combinación con terapias de diana molecular como trastuzumab resulta interesante dado su sinergismo y se encuentra en desarrollo con algunos resultados favorables a nivel de SLP²⁴⁶, la especial sensibilidad de algunos subtipos tumorales como el triple negativo ha sido también últimamente merecedora de atención.

En el algoritmo de decisión al seleccionar el tratamiento más adecuado en CMM, una cuestión que se plantea es si es más adecuada la quimioterapia secuencial o la poliquimioterapia combinada. La revisión de Fossati *et al*²³³ detectó un beneficio en cuanto a aumento de la SG para los regímenes combinados que también se confirmó en el posterior análisis de la Cochrane²⁴⁷, pero en ambos casos a expensas de efectos secundarios en un contexto de CMM en el cual la calidad de vida es uno de los objetivos principales del tratamiento. Algunos ensayos se han preguntado directamente esta cuestión particularizando en el empleo de antraciclinas y taxanos secuencialmente o en combinación, sin claro beneficio para la combinación en SG¹⁶⁷. Por lo tanto parece que la respuesta a esta controversia está en el balance individualizado del riesgo beneficio de cada una de las opciones reservando la combinación para casos en los que se precisa una respuesta rápida anticipada por las características de evolución de la enfermedad.

3.4.1.2 Hormonoterapia en CMM.

El perfil de paciente que obtiene el máximo beneficio del tratamiento hormonal es la que presenta receptores hormonales positivos en el tumor primario, y enfermedad lentamente progresiva, sin afectación visceral ni gran sintomatología asociada^{232, 248}. Los principales factores que influyen en la respuesta al tratamiento con hormonoterapia

además de la positividad de los RE y RP son, la respuesta a hormonoterapia previa, el intervalo libre de recaída (en caso de no ser CMM de inicio) o la presencia de enfermedad ósea y/o en piel y partes blandas.

Las principales estrategias hormonales disponibles para el tratamiento del CM son:

- Antiestrógenos. Dentro de esta familia se encuentra la primera hormonoterapia probada para el tratamiento del CMM, que es uno de los primeros tratamientos de diana molecular en oncología, se trata del tamoxifeno. Es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos que ha demostrado ser eficaz tanto en pacientes pre como postmenopáusicas y durante un largo periodo constituyó la primera línea de tratamiento hormonal pero que actualmente lo es en pacientes premenopáusicas o postmenopáusicas con recaída de la enfermedad durante o en los 12 primeros meses de finalizar el tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasas (IA). En CMM el problema fundamental es el desarrollo de resistencias a tamoxifeno, pero aún en dicho caso un porcentaje de hasta el 30% de las pacientes responden a subsiguientes líneas de tratamiento con hormonoterapia. Otros miembros de la misma familia son toremifeno, que no ofrece diferencias significativas frente a tamoxifeno, o raloxifeno que mantiene una importante relevancia en el campo de la quimioprevención. Ha surgido una nueva alternativa que es la familia de los antiestrógenos puros que no tienen esa actividad agonista parcial que caracteriza a los anteriores. Encabeza este grupo el fulvestrant, que ha demostrado su eficacia en pacientes refractarias a tamoxifeno de modo similar a los IA²⁴⁹ y en pacientes refractarias a IA pero no así en primera línea de CMM frente a tamoxifeno²⁵⁰.
- Tratamientos de deprivación estrogénica. Hay diversas maniobras de deprivación estrogénica dependiendo del estado menopáusico de la paciente.

En pacientes premenopáusicas, la ablación ovárica puede ser quirúrgica o mediante radioterapia pero también se puede llevar a cabo una supresión ovárica mediante agonistas de la GnRH como leuprolide o goserelina. La ablación ovárica es en ellas tan eficaz como el tamoxifeno en primera línea²⁵¹. El meta-análisis que evaluó la combinación de ablación ovárica con tamoxifeno en pacientes premenopáusicas concluyó que la combinación es mejor que los análogos de LHRH en monoterapia²⁵².

En pacientes postmenopáusicas, la principal fuente de estrógenos es extragonadal y los IAs son los fármacos que bloquean la conversión de andrógenos adrenales en estrógenos. La aminoglutetimida fue el primero de los IA no selectivos empleados, empleado en ocasiones en la base de datos analizada dado el periodo considerado, que demostró su eficacia pero a costa de efectos secundarios de gran importancia como la supresión corticoidea. Los compuestos selectivos de los que disponemos actualmente son los IA de tercera generación, anastrozol y letrozol o inhibidores esteroideos como exemestano y formestano. Los IA de tercera generación se han consolidado como primera línea de tratamiento en CMM frente a tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas dado el beneficio en tasa de respuestas, TP y SG²⁵³. En líneas subsiguientes también han demostrado su valor a la progresión a tratamientos con tamoxifeno. En pacientes premenopáusicas se ha evaluado también el papel de la combinación de IA combinados con análogos de LHRH y si bien los resultados sugieren cierta eficacia no son aun concluyentes²⁵⁴.

- Hormonas esteroideas. Como tercera o cuarta línea de tratamiento hormonal en pacientes que siguen presentando enfermedad con criterios de potencial respuesta a maniobras endocrinas contamos con alternativas como los progestágenos y los andrógenos. Dentro de los progestágenos el acetato de megestrol o el de

medroxiprogesterona han sido testados en el contexto del CMM demostrando actividad²⁵⁵, asimismo andrógenos como la fluoximesterona pueden ser considerados como opción en líneas ulteriores²⁵⁶.

Los algoritmos de tratamiento actualmente vigentes^{231, 257} recomiendan esencialmente el uso de los IA como primera línea de hormonoterapia en pacientes posmenopáusicas seguido de tamoxifeno o fulvestrant o incluso el uso de un IA esteroideo si no fue de esta clase el primero empleado, y como opciones posteriores los progestágenos o incluso andrógenos como hemos citado. En el caso de las pacientes premenopáusicas las maniobras de supresión ovárica y el tamoxifeno toman la delantera en primera línea.

3.4.1.3 Tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares en CMM.

De un modo paralelo al descubrimiento de los mecanismos biológicos subyacentes a los procesos de proliferación, adhesión, invasión o metástasis se desarrollan nuevas drogas frente a las distintas rutas moleculares responsables en mayor o menor medida de los mismos. Las terapias dirigidas cubren un enorme abanico desde los anticuerpos frente a dianas localizadas en la membrana a las pequeñas moléculas que interfieren en reacciones enzimáticas específicas a distintos niveles. El perfil de efectos secundarios de estos agentes permite en muchas ocasiones la combinación con modalidades de quimio u hormonoterapia con un balance muy positivo para el paciente constituyendo un área en continuo desarrollo para buscar las dianas adecuadas, los fármacos más específicos y las mejores combinaciones con otros tratamientos disponibles. Al elegir un tratamiento de diana molecular la presencia de factores predictivos de respuesta a cada tratamiento concreto es un elemento decisivo

para considerar la opción del mismo, p. ej. la sobreexpresión de HER2 en el caso de las candidatas a tratamiento con trastuzumab²⁵⁸.

Entre los fármacos de este grupo actualmente indicados para el tratamiento del CMM destacamos:

- Trastuzumab. El anticuerpo monoclonal ha demostrado eficacia en el tratamiento del CMM tanto en monoterapia²⁵⁹ como en combinación con distintos regímenes de quimioterapia²⁶⁰. La combinación con taxanos mejora las tasas de respuesta y el TP de la enfermedad, con sales de platino o con vinorelbina también se han comunicado resultados favorables. El perfil de toxicidad del trastuzumab que incluye la cardiomiopatía como uno de los efectos más preocupantes hace desaconsejables las combinaciones con antraciclinas fuera del contexto de los ensayos clínicos, como los que evalúan el papel de las antraciclinas liposomales en este contexto. Trastuzumab representa una alternativa muy válida para el subgrupo de pacientes que sobreexpresan este receptor de membrana e incluso se plantea la conveniencia de continuar la terapia con dicho fármaco tras la progresión de la enfermedad en combinación con otros agentes, a la luz de los resultados de análisis retrospectivos que lo sugieren²⁶¹.
- Lapatinib. Se trata de un inhibidor dual de tirosina kinasa frente a los receptores ErbB-1 y ErbB-2 (HER2) de administración oral. Ha demostrado su beneficio en combinación con capecitabina en el tratamiento del CMM con sobreexpresión de HER2 refractario a trastuzumab en pacientes que han recibido tratamientos previos con antraciclinas y taxanos. El beneficio se confirmó en términos de TP y tasa global de respuestas sin impacto en SG y se aprobó por la agencia FDA (*Food and Drug Administration*) en EEUU²⁶².

- Bevacizumab. El crecimiento y la progresión tumoral del CM es también dependiente del proceso de angiogénesis y el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) es uno de sus más potentes reguladores. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal frente a este factor cuyo empleo en CMM se está optimizando en combinación con quimioterápicos como capecitabina²⁶³ o últimamente con taxanos en primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica con resultados alentadores en cuanto a SLP y tasa de respuestas pero que aun no han demostrado su impacto en la SG²⁶⁴.

3.4.2 Manejo de la paciente anciana.

El manejo de las pacientes ancianas con CMM es un tema que merece consideración independiente dada la particularidad de este grupo poblacional que no siempre está bien representado en los ensayos clínicos²⁶⁵. Las comorbilidades, el estado funcional de las pacientes por encima de 65 años y la esperanza de vida, que son rasgos a tener en cuenta al tomar la decisión de tratamiento del CMM, son factores que en este caso cobran importancia. La mayor proporción de tumores con receptores hormonales positivos y el adecuado perfil de efectos secundarios de la hormonoterapia hacen de ella una de las opciones preferidas en este grupo poblacional. En aquellos casos en los que se precisa una respuesta rápida y los factores anteriores no lo contraindican la quimioterapia puede considerarse como alternativa, monoterapias orales como la capecitabina o la vinorelbina se han testado con resultados aceptables. Los tratamientos dirigidos no se descartan tampoco en este grupo. Es fundamental en todo caso tener en cuenta los perfiles tóxicos de cada tratamiento o combinación y el estado orgánico basal en cada paciente para tomar las decisiones individualizadas y se precisan ensayos

clínicos que incluyan a estos segmentos poblacionales para definir el papel de nuevas estrategias de tratamiento en las paciente ancianas²⁶⁵.

3.4.3 El papel de la cirugía y los tratamientos locales en el tratamiento del CMM.

Las pacientes con recurrencia aislada o afectación metastásica única pueden obtener una paliación adecuada de los síntomas con un tratamiento exclusivamente local, reservando el tratamiento sistémico para la recaída o progresión de la enfermedad.

3.4.3.1 El control local y su importancia en la supervivencia en cáncer de mama.

Por un lado el diagnóstico precoz mediante los programas de cribado poblacional puede prevenir el desarrollo de metástasis a distancia del CM así el riesgo de muerte por CM es menor en las poblaciones con dichos programas y la reducción de la mortalidad se ha correlacionado directamente con el uso de las mamografías periódicas como prueba diagnóstica⁹, el momento del diagnóstico podría influir en la diseminación a distancia del tumor. Pero por otro lado cada vez los ensayos clínicos apoyan más la hipótesis de que el control local con radioterapia o cirugía de la enfermedad, tanto en pacientes pre como postmenopáusicas, esta vinculado con la SG²⁶⁶⁻²⁶⁹. El proceso de resiembra tumoral podría ser una consecuencia del fracaso del control local de la enfermedad. El meta-análisis que consideró la combinación de radioterapia locorregional en pacientes con mastectomía como tratamiento del tumor primario que habían recibido tratamiento adyuvante sistémico demostró efecto positivo en términos de supervivencia a favor del tratamiento local complementario con radioterapia apoyando la hipótesis de la relevancia del control local de la enfermedad²⁷⁰. El meta-análisis del *Early Breast Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) demuestra

que la mejoría del control local (tanto con radioterapia complementaria como con cirugía extensa) a 5 años mejora la supervivencia por CM y la SG a 15 años, y que la reducción en la tasa de recurrencia local es proporcional a la reducción absoluta de la mortalidad por cáncer a los 15 años²⁷¹, lo cual establece de nuevo una estrecha relación entre el control local de la enfermedad y la SG. Este efecto ha de ser considerado en el contexto del beneficio aportado por los tratamientos adyuvantes sistémicos y sugiere que a medida que aumenta la efectividad de la terapia sistémica el beneficio de los tratamientos locales en la supervivencia puede distribuirse de forma parabólica²⁶⁷. Todas estas evidencias se refieren a la enfermedad en estadios clasificados clínico-patológicamente como limitados (I-III) pero sientan la base para al menos plantear la cuestión de la influencia del control local de la enfermedad en la SG en pacientes diagnosticadas inicialmente en estadios diseminados de la enfermedad. En este estadio de la enfermedad tenemos evidencia de que en aquellas pacientes diagnosticadas sincrónicamente de recaída local en la pared torácica y enfermedad a distancia, las que son intervenidas de la recaída local logran potenciar el control de la enfermedad localmente en la pared torácica con un consecuente beneficio en la supervivencia²⁷², resultado que se confirma en el estudio del Hospital *Northwestern Memorial* realizado sobre enfermas inicialmente diagnosticadas con estadios avanzados de CM, en el que las mujeres con enfermedad local controlada obtienen un beneficio en la SG con un HR de 0,418 ($p < 0,0002$)²⁷³.

3.4.3.2 Cirugía y otros tratamientos locales en CMM.

En ausencia de un tratamiento curativo para la mayoría de las mujeres con CMM, los objetivos del tratamiento de la enfermedad en este estadio se reorientan a aumentar la supervivencia tanto global como libre de progresión, lograr un adecuado

control sintomático, mantener la estabilidad de la enfermedad y mejorar la calidad de vida²⁷⁴. Al plantearse un abordaje quirúrgico en algún momento de la evolución de la enfermedad y considerar el balance riesgo-beneficio de esta modalidad terapéutica muchas veces la agresividad de este enfoque es un factor importante que lo desaconseja. Sin embargo, partiendo de la heterogeneidad de la enfermedad que hemos mencionado, y de la existencia de un pequeño subgrupo de pacientes (5-10%) que con enfermedad diseminada presentan evoluciones favorables logrando supervivencias prolongadas de 5 o más años¹²¹, la cirugía podría ser incluida como herramienta adicional al tratamiento sistémico con quimio, hormonoterapia o nuevas terapias de diana molecular.

Aquellas pacientes con metástasis únicas o enfermedad limitada a un solo órgano podrían ser, individualizando cada caso, candidatas a una aproximación terapéutica más agresiva que incluya la cirugía²⁷⁵. Hay experiencias publicadas al respecto con estrategias combinadas en las que tras conseguir una remisión clínica completa con tratamientos locales como la cirugía o radioterapia se continúa con quimioterapia en un intento de consolidar la respuesta y prolongar la supervivencia, tal y como describimos previamente en esta introducción, pero no está definido de modo concluyente el beneficio de la cirugía en este apartado. Contamos con varios estudios observacionales que sugieren dichas ventajas pero dada su naturaleza han de ser interpretados con precaución, por el posible sesgo de selección inherente a su diseño, ya que las pacientes seleccionadas para cirugía suelen ser aquellas con mejores características pronósticas y menores comorbilidades asociadas. El sesgo de publicación juega en contra de aquellas series que no encuentran beneficio en la supervivencia de la intervención quirúrgica y también ha de ser considerado antes de extender las conclusiones con las que contamos actualmente en la literatura²⁷⁵. Estos estudios recogen principalmente series de pacientes con resección de metástasis pulmonares o

hepáticas²⁷⁶⁻²⁷⁸, pero de momento no hay ensayos clínicos randomizados que comparen la resección quirúrgica en cualquier localización metastásica frente al tratamiento exclusivamente sistémico^{279, 280}.

La selección de las pacientes un punto clave al considerar la posibilidad de cirugía en el tratamiento del CMM. La construcción de modelos pronósticos para seleccionar los candidatos más óptimos a un abordaje agresivo con horizonte curativo es necesaria y deben elaborarse en base a estudios prospectivos con largos seguimientos y tamaños muestrales amplios¹¹⁴. Dentro de los factores que se han considerado se encuentran el estado funcional y la comorbilidad a la hora de afrontar el riesgo quirúrgico. En cuanto a las características de la enfermedad muchos de los trabajos publicados contemplan la afectación metastásica de un solo órgano como criterio de selección, con la excepción de las pacientes en las que la enfermedad ósea está bien controlada. El número de focos metastásicos en caso de metástasis en un solo órgano, la posibilidad de realizar una resección completa, el ILE en el caso de CMM recurrente y la positividad de los receptores hormonales como característica biológica del tumor que permita continuar un tratamiento complementario tras la metastasectomía, son factores que también han sido considerados sin que exista actualmente un consenso unánime que sirva de guía para la selección de candidatas a la resección de metástasis.

La cirugía de la enfermedad metastásica ha sido evaluada principalmente a través del análisis de series de casos en diversas instituciones de referencia. La cirugía de las metástasis pulmonares^{276, 278} ha tenido resultados variables, especialmente cuando se trata de lesiones únicas que requieren confirmación histológica previa²⁸¹, e incluso se ha llegado a plantear un índice pronóstico de acuerdo a la experiencia acumulada en algunas instituciones²⁸² para seleccionar las pacientes que se podrían

beneficiar de la intervención, con medianas de supervivencia de 50 meses, SLE de 36 meses y el 45% de supervivencia a 5 años tras la metastasectomía pulmonar.

En el abordaje quirúrgico de la enfermedad visceral la resección de metástasis hepáticas ha sido evaluada en diversas series²⁸³⁻²⁸⁵, p. ej. en la de Elias *et al* se llega a alcanzar una SG del 34% y una SLE del 22% a los 5 años. En este caso la enfermedad hepática no es superponible a otros tumores como el cáncer colorrectal, pues en la historia natural del CM la afectación hepática limitada es menos frecuente²⁸⁶. La ablación con radiofrecuencia, la alcoholización percutánea, la crioterapia o el tratamiento con láser²⁸⁷ son otras opciones emergentes pero que precisan validación en el contexto del CMM. La enfermedad cerebral es otra manifestación de la enfermedad que ha sido objeto de diversas formas de tratamiento local, actualmente se debate su correlación con el subtipo biológico de tumores HER2-positivo^{210, 212, 213}, y esta localización metastásica enfatiza la importancia del planteamiento del manejo de las metástasis cerebrales en pacientes con enfermedad controlada a otros niveles (aproximadamente un tercio de las pacientes con metástasis cerebrales). La cirugía²⁸⁸ es una opción, pero también tienen su papel la radiocirugía²⁸⁹ y la radioterapia holocraneal^{212, 290} en esta manifestación de CMM en la que hay que diferenciar claramente entre la afectación única o múltiple para seleccionar la modalidad de tratamiento local más adecuada.

La enfermedad ósea es el lugar más frecuente de afectación metastásica^{218, 291} pero su sensibilidad a la hormonoterapia y la relativa baja frecuencia²⁹² con la que se trata de enfermedad única, hacen que la cirugía con intención curativa no sea la modalidad de tratamiento más extendida, se puede considerar en casos de afectación única a nivel vertebral²⁹³ o esternal (donde incluso ha llegado a considerarse como enfermedad locorregional por la peculiaridad en la evolución de los casos que tienen

esta localización como única afectación metastásica)^{294, 295}. La radioterapia paliativa en cambio con finalidad antiálgica o las fijaciones quirúrgicas ante las lesiones con riesgo de fractura son opciones de manejo de la enfermedad ósea mas frecuentes²⁹⁶.

3.4.3.2.1 Cirugía del tumor primario

Sin embargo, otro papel de la cirugía que hay que aclarar en el contexto de la enfermedad metastásica es la resección del tumor primario como un foco metastático más o como origen del proceso tumoral. Históricamente, solo se había planteado en aquellas pacientes que inicialmente son diagnosticadas en estadios avanzados con carácter higiénico o paliativo para evitar complicaciones locales como sangrado, ulceración e infección de la masa tumoral.

Una cuestión cada día más discutida es si en el cáncer en estadio IV debe operarse del tumor primario como parte del tratamiento global del paciente con enfermedad diseminada. El argumento es intuitivo, tal vez si se elimina la fuente primaria de diseminación tumoral se gane terreno en la historia natural del cáncer en general “cuanto mayor tiempo se deje el tumor primario en su sitio original mayor posibilidad de metastatizar existe”, esta es la hipótesis global que subyace en el planteamiento de que un mejor control del tumor primario puede tener implicaciones en el control a distancia de la enfermedad y se ha confirmado en algunos modelos animales preclínicos²⁹⁷. En el caso del CM el posible beneficio del control local de la enfermedad es una extensión de este razonamiento pero no es exclusiva de él^{269, 298}.

Revisando el potencial beneficio de la cirugía citorreductora encontramos ejemplos en tumores de otro origen. Merecen la atención las evidencias recogidas en cáncer de ovario al respecto, considerándose la citorreducción máxima antes de la quimioterapia un importante factor predictor de supervivencia en mujeres con

carcinoma de ovario estadios III y IV que mantiene su valor en el análisis multiajustado según los resultados del meta-análisis de Bristow *et al* sobre 6885 pacientes^{299, 300}.

También hay trabajos al respecto en el área de cáncer gastrointestinal, nos referimos al ejemplo de la cirugía en cáncer gástrico de un clásico estudio llevado a cabo en registros de los años 60 en el cual se ponía de manifiesto que sobre 13175 casos aquellos en los que se realizó resección paliativa o *bypass* presentaban menor mortalidad a 30 días comparándola con otras medidas paliativas, y que dicha cirugía del tumor primario se relacionaba con una mejor supervivencia tanto en la enfermedad localmente avanzada como en la metastásica³⁰¹. Un análisis de la base de datos del SEER asociaba asimismo la resección del tumor de colon en estadio metastásico con mejores respuestas al tratamiento quimioterápico posterior³⁰², esta interesante observación ponía de manifiesto la necesidad de diseñar un análisis pormenorizado al respecto ya que según esos datos la resección de tumor primario en este tumor en estadios diseminados se practicaba hasta en un 66% de los pacientes dependiendo de la edad, raza y localización anatómica del tumor³⁰³ e incluso podría existir una indicación real para la resección del tumor primario en pacientes que inicialmente se diagnosticaban sincrónicamente con metástasis hepáticas³⁰⁴.

En el área de los tumores genitourinarios tenemos también un par de trabajos en los que se ha planteado esta cuestión. Comenzando con el cáncer de próstata no hay estudios prospectivos al respecto, pero hay trabajos que sugieren la posibilidad de un efecto beneficioso de la cirugía en la supervivencia. Existen análisis retrospectivos en los que pacientes con fracaso al tratamiento tras prostatectomía radical tienen mejor respuesta a la ablación androgénica que aquellos en que la radioterapia fracasó sugiriendo que el volumen de la enfermedad local puede tener importancia en la respuesta a la terapia sistémica. Dichos datos son coherentes con los resultados del

análisis de subgrupos de al menos dos ensayos clínicos randomizados lo cual hace replantear el papel de la prostatectomía y sus riesgos en la enfermedad metastásica³⁰⁵. El ejemplo del cáncer renal es quizás uno de los más estudiados y avanzados desde esta óptica. Actualmente disponemos de dos estudios prospectivos que analizan el potencial beneficio de la nefrectomía en pacientes con carcinoma renal estadio IV al diagnóstico como paso previo a la inmunoterapia en términos de TP y SG. En el primero de ellos con 85 pacientes el TP y la SG eran significativamente mejores en el grupo de cirugía que en los controles (5 frente a 3 meses, HR 0.60, IC95%: 0,36-0,97 y 17 frente a 7 meses, HR 0,54, IC95%: 0,31-0,94 respectivamente)³⁰⁶. En el segundo estudio publicado, básicamente con el mismo diseño, se estudiaron 246 pacientes analizando la supervivencia y respuesta tumoral al tratamiento, la mediana de supervivencia para los 120 pacientes elegibles asignados a cirugía seguida de interferón ésta era de 11,1 meses frente a los 8,1 meses del grupo de interferón exclusivamente ($p=0.05$), siendo esta diferencia en la supervivencia independiente del estadio funcional, la localización metastásica y de la presencia o ausencia de lesión metastásica medible³⁰⁷. Analizando conjuntamente ambos resultados, la cirugía citorreductiva parece mejorar significativamente la SG, y si bien la diferencia es estadísticamente muy significativa el beneficio es de solo 5,8 meses para el grupo global, lo cual probablemente plantea la necesidad de mejorar esta SG con nuevas terapias³⁰⁸.

Se ha planteado en el melanoma el beneficio de abordaje de los estadios metastásicos sea cual sea la localización de la enfermedad, entre ellas el propio tumor primario demostrando en estudio de cohortes el beneficio en términos de supervivencia para pacientes con enfermedad limitada³⁰⁹. Algunos grupos han propuesto considerar la cirugía en el tratamiento primario del melanoma independientemente del estadio en casos seleccionados con un balance riesgo beneficio adecuado³¹⁰.

Centrándonos en las experiencias publicadas al respecto en CMM se trata de momento de estudios exclusivamente retrospectivos y su análisis aporta, como ocurrió en el caso del tumor renal, un soporte racional que nos permite construir la hipótesis para este tumor concreto. Dado el diseño de los estudios su análisis debe tener siempre presentes los sesgos que limitan el alcance las conclusiones que de ellos se pueden inferir. Cronológicamente, Khan *et al*¹⁷⁷ plantearon por primera vez en 2002 la cuestión en una amplia muestra procedente de la base de datos del *American College of Surgery* con más de 15.000 pacientes. En dicha muestra el beneficio en términos de SG de la cirugía era significativo en el estudio multivariante y en concreto era mayor la supervivencia para aquellas pacientes con márgenes quirúrgicos libres independientemente de si se trataba de mastectomía o tratamiento conservador, con un HR 0,61 (IC95%: 0,58-0,65). La supervivencia media aumentaba desde 19,3 meses en el grupo no operado hasta 26,9 en el de mastectomía parcial y 31,9 meses en el de mastectomía completa. Se empezaba a intuir, respaldados por los datos retrospectivos, la posibilidad de que la asunción de la irrelevancia del control local de la enfermedad en los casos de CMM podía no ser completamente cierta. Este mismo grupo continuó analizando la experiencia del Hospital *Northwestern Memorial* entre 1995-2005, y de las 114 pacientes elegibles para el análisis, el 42% fueron intervenidas del tumor primario, siendo el TP mayor en dicho grupo de pacientes con un HR 0,639 ($p=0,03$) si bien el HR de 0,724 en cuanto a la SG de dicho grupo no alcanzaba la significación estadística con el seguimiento disponible de la serie²⁷³. Posteriormente se han presentado varios estudios retrospectivos con una hipótesis de partida común pero que difieren en el origen de las bases de datos y en los distintos matices que aporta cada uno a la cuestión fundamental. Así Babiera *et al*¹⁷⁸ analizaron la experiencia de un centro de referencia como es el *MDACC* en el periodo de 1997 a 2002 y sobre un total de 224

pacientes tratadas, con un 37% de ellas intervenidas quirúrgicamente. Tras ajustar por distintas covariables la cirugía se asociaba a una tendencia en la mejoría de la SG pero que no alcanzaba la significación estadística con un HR de 0,50 (IC95%: 0,21-1,19; $p=0,12$). Esta tendencia se hacía significativa si se analizaba la repercusión en la SLP con un HR de 0,54 (IC95%: 0,38-0,77; $p=0,0007$), posteriormente se comunicaron en ASCO 2007 los resultados del análisis con una mediana de seguimiento de 58,6 meses, en lugar de los 32,1 iniciales, y el efecto de la cirugía demostró entonces su impacto favorable tanto en términos de SG como de SLP³¹¹. Este mismo año Rapiti *et al*¹⁷⁹ publicaron otro análisis retrospectivo en esta ocasión sobre una base de datos procedente de un registro poblacional en Suiza, incluyendo a 300 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama estadio IV entre 1977 y 1996, definen que aquellas mujeres con escisión completa del tumor primario con márgenes quirúrgicos negativos tenían un 40% de reducción en el riesgo de muerte específica por CM con un HR multiajustado de 0,6 (IC95%: 0,4-1,0; $p=0,049$) comparadas con aquellas que no se operaron y aun más, el efecto en el análisis estratificado era particularmente evidente en las pacientes con enfermedad exclusivamente ósea. Sobre esta misma hipótesis el grupo de Blanchard *et al*^{184, 185} presentaron los datos del análisis de 395 pacientes recogidas en el registro de historias clínicas de un laboratorio de referencia para la determinación de receptores hormonales del *Baylor College of Medicine*. Según su análisis multivariante incluyendo como covariables el número de localizaciones metastásicas, el estado de RE y RP en el tumor primario y el tratamiento quirúrgico definitivo, éste conservaba su significación en el modelo final asociándose a un mejor pronóstico con un HR 0,710 para las mujeres con cirugía definitiva ($p=0,006$). Sin embargo, y de acuerdo a los datos presentados, si se incluía el tratamiento sistémico recibido por las pacientes en el análisis, se apreciaba una tendencia beneficiosa en las pacientes intervenidas con cirugía

definitiva pero que no conservaba la significación estadística ($p=0,11$). Por lo tanto, en cierto sentido estos resultados nos dan un motivo más para la controversia. Otra evidencia publicada que cuenta con escasos detalles en cuanto a los tratamientos aplicados a las pacientes pero por el contrario maneja un tamaño muestral importante, 9734 pacientes, al analizar los registros del SEER estadounidense entre 1988-2003, demuestra una tendencia compatible con los estudios anteriores. La cirugía del tumor primario reduce el riesgo de muerte en un 43% frente a la ausencia de abordaje local mediante cirugía de la enfermedad¹⁸⁰. También estudiando los datos del SEER en este caso de 8761 pacientes, Vlastos *et al*¹⁸⁶ incluyeron en el análisis multiajustado la potencial contribución de la radioterapia además de la cirugía como procedimiento de control local junto con otros factores demográficos y dependientes del tumor, y obtuvieron un HR para la intervención quirúrgica sobre el tumor primario de 0,7 (IC95%: 0,66-0,75; $p<0,0001$) para la cirugía conservadora y de 0,58 (IC95%: 0,55-0,62; $p<0,0001$) para las mastectomías completas. A partir de los registros de la *Washington University School of Medicine*¹⁸² entre 1996 y 2005 sobre 409 pacientes, se añade un nuevo trabajo que considera además de los factores dependientes del tumor, el potencial efecto de la comorbilidad de cada paciente en el beneficio en términos de supervivencia derivado del abordaje quirúrgico del tumor primario, con una mediana de supervivencia de 26,8 y 12,6 meses para pacientes operadas y no respectivamente, el HR multiajustado de cirugía era de 0,53 (IC95%: 0,42-0,67). Barkley *et al*^{188, 189}, aportaron una revisión de las series de pacientes con CMM *de novo* en 3 centros norteamericanos entre 1998 y 2005, que acaba por incluir la cirugía del tumor primario en el modelo multivariante final con un HR de 0,47. Un aspecto relevante es que la mediana de supervivencia entre las pacientes diagnosticadas de metástasis postoperatoriamente era 4,05 años frente a los 2,4 años de aquellas en las que la

diseminación de la enfermedad se conocía antes de la cirugía, valor muy similar a las del grupo de no intervenidas del tumor primario. Por lo tanto, el aparente beneficio en supervivencia en el grupo operado de esta cohorte, podría explicarse en parte por la inclusión de pacientes cuya diseminación tumoral era desconocida preoperatoriamente. Con un diseño que estaba orientado a evaluar la tendencias en supervivencia a lo largo del tiempo y la influencia del componente racial en las mismas, realizado con los datos del SEER sobre más de 15000 pacientes por el grupo del MDACC³², se introdujo como variable en el análisis de supervivencia la realización de cirugía sobre el tumor primario mamario. La mediana de SG era de 23, 27 y 12 meses para las pacientes con cirugía conservadora, mastectomía y no intervenidas del tumor primario respectivamente. El modelo final definió de modo estadísticamente significativo un HR multiajustado de SG de 1,18 ($p=0,0002$) para cirugía conservadora frente a mastectomía y de 1,84 ($p<0,0001$) para no cirugía frente a mastectomía, lo que representa una muestra más de la potencial influencia de la intervención sobre el tumor primario en una gran serie retrospectiva.

Además de estos estudios con un diseño más consistente hay alguna referencia como la de Carmichael *et al*³¹² que abordó la cuestión pero con una muestra de 20 pacientes con un seguimiento de 20 meses y sin disponer de grupo control en el diseño, y que encontró una supervivencia de 23 meses tras la cirugía con un 85% de tasa de control local de la enfermedad, la conclusión apoya las anteriores pero la calidad del estudio hace más difícil reconocer su conclusión como válida. Shien *et al*¹⁹², exploraron un registro asiático de más de 300 pacientes, concluyendo que siendo intervenidas del tumor primario un 51% de las pacientes, la supervivencia a 5 años de dicho grupo era del 22% frente al 10% de las no operadas, demostrando la cirugía una tendencia a la mejoría en la SG particularmente en pacientes jóvenes. Un estudio unicéntrico y

univariante, 66 pacientes, y por lo tanto susceptible de estar afectado por sesgos de múltiple origen, es el de Rudan *et al*¹⁷⁵, en el que la cirugía paliativa no alcanza la significación estadística si bien la tendencia en la curva de supervivencia es compatible con la línea de razonamiento previamente expuesta. Incluimos esta mención para aportar una visión lo más completa posible de las evidencias tanto positivas como estadísticamente no significativas publicadas.

Por lo tanto disponemos de resultados obtenidos sobre muestras muy heterogéneas y dado que se trata de estudios retrospectivos, susceptibles de estar afectados por diversos sesgos de selección de las pacientes que eran intervenidas quirúrgicamente. La tendencia de los mismos apoya cuanto menos el planteamiento de la cuestión. Ante la valiosa fuente de información que representa el proyecto Álamo en nuestro medio, decidimos explorar el potencial valor pronóstico de la cirugía del tumor primario como abordaje inicial de la enfermedad metastásica en esta base de datos representativa de la población española.

4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Menos del 10% de las pacientes diagnosticadas de CM presentan enfermedad inicialmente diseminada. El abordaje del tratamiento de las pacientes con enfermedad metastásica ha sido tradicionalmente considerado desde una perspectiva paliativa. Sin embargo, progresivamente se han añadido fármacos eficaces, tanto agentes quimioterápicos como hormonoterápicos y distintas terapias dirigidas frente a dianas moleculares, como herramientas para el tratamiento del cáncer de mama. Son pocos los estudios que analizan las tendencias en el pronóstico de las pacientes diagnosticadas de enfermedad primariamente metastásica y la existencia de un subgrupo de pacientes con potencial buen pronóstico en las que pudiera estar justificado un abordaje terapéutico multidisciplinar más ambicioso.

Nos planteamos la hipótesis de que la biología específica del tumor primario, así como las características demográficas de las pacientes, la localización y estadificación de la enfermedad o los tratamientos recibidos pudieran determinar la duración de la supervivencia una vez diagnosticada la diseminación de la enfermedad desde el inicio. Asimismo, nos cuestionamos si el tratamiento local del tumor primario tiene impacto en la supervivencia de las pacientes una vez se han detectado metástasis a distancia, planteando la posibilidad de que el abordaje quirúrgico del tumor primario pudiera estar justificado en casos de enfermedad avanzada.

Para explorar esta hipótesis, planteamos como objetivos de esta tesis los que se exponen a continuación.

- 1) Describir las características epidemiológicas de la muestra de mujeres diagnosticadas inicialmente de CMM (estadio IV) en España cuyos datos están recogidos conjuntamente dentro de los proyectos “Álamo I y II” del grupo GEICAM (1990-1997).
- 2) Definir los potenciales factores pronósticos de supervivencia global en esta muestra de mujeres con CMM, excluyendo del análisis a las pacientes inicialmente diagnosticadas en estadios I, II o III con posterior recaída de la enfermedad.
- 3) Valorar la repercusión en la supervivencia global de la cirugía del tumor primario mamario en pacientes con cáncer de mama estadio IV al diagnóstico.
- 4) Comparar las características de las pacientes con supervivencia mayor de 5 años (largas supervivientes) frente al resto de la muestra del “Álamo I y II” de pacientes con CMM al diagnóstico y buscar los potenciales factores pronósticos de larga supervivencia.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

5.1.1 El proyecto Álamo.

El proyecto Álamo es un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en el que se recogen datos demográficos, clínicos, terapéuticos y evolutivos de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama invasivo en hospitales integrados en el *Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama* (GEICAM), en dos periodos evolutivos que comprenden entre 1990 y 1993 (ambos inclusive), recogidos en la base de datos A I, con un total de 4.532 pacientes (aproximadamente el 10% del total de las pacientes vistas en ese periodo de tiempo en nuestro país) y entre 1994 y 1997 (ambos inclusive), recogidos en la base de datos A II, con un total de 10.849 pacientes, estimándose una recogida del 18% del total de las pacientes diagnosticadas en España en ese intervalo^{313, 314}.

Desde un punto de vista metodológico, en una primera entrega del proyecto Álamo se presentaron los datos de mujeres que fueron diagnosticadas de cáncer de mama invasivo entre los años 1990 y 1993, con la participación de un total de 32 hospitales, distribuidos por 19 provincias y en una segunda entrega, se presentaron los datos de pacientes (hombres y mujeres) diagnosticados de carcinoma de mama invasivo o no (*in situ*), entre 1994 y 1997, participando 43 hospitales, distribuidos entre 23 provincias, que representaban a 12 Comunidades Autónomas³⁵.

Los datos fueron recogidos por oncólogos médicos titulados o médicos residentes en oncología médica, adecuadamente autorizados y entrenados a tal fin. El formulario permite la recopilación de hasta 158 campos de información por cada paciente, lo que proporciona información sobre múltiples aspectos de la enfermedad. A diferencia de otros estudios estadísticos observacionales, el proyecto Álamo no sólo contempla datos demográficos, diagnósticos y evolutivos de la enfermedad, sino que también recoge los tratamientos administrados en cada fase de la enfermedad. Es, por tanto, un fiel reflejo de

la práctica clínica habitual de los oncólogos españoles en el periodo evolutivo estudiado. Los datos se recogieron a través de varios tipos de soporte bien en papel siendo posteriormente digitalizados (TeleForm v6) o a través de formularios electrónicos de acceso directo o remoto (SQL Server 2000 o Access 97 y 2000), existían distintos procedimientos de seguridad en el sistema y durante todo el proceso se asumieron la norma y legislación vigentes en cuanto a protección de datos. Para la creación de la base de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 9.0. Una vez completada la inclusión de los datos en la base se realizó una auditoria que comprobó la integridad, exactitud y coherencia de los datos y tras la realización del informe estadístico inicial se sometió al proyecto a una segunda auditoria de calidad^{313, 314}.

5.1.2 Criterios de selección de la muestra estudiada.

Para nuestro estudio se seleccionó un subgrupo del total de las 15381 pacientes recogidas en la muestra de los proyectos Álamo I y II que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama invasivo entre el 1-1-1990 y el 31-12-1997 (excluyendo los varones).
- Con seguimiento en la misma institución un mínimo de dos meses siguientes al diagnóstico o tratamiento inicial de la enfermedad.
- Que no padezcan otro cáncer previo excepto tumor de piel no melanoma o carcinoma *in situ* de cérvix o mama adecuadamente tratados.
- El seguimiento de las pacientes debía ser realizado en la misma institución hasta el año 2000, o hasta el fallecimiento si éste ocurrió antes.
- Mujeres con diagnóstico inicial de carcinoma de mama metastático (estadio IV) excluyendo las pacientes afectadas por carcinoma invasivo de mama en estadio I, II ó

III que presentan recurrencia de la enfermedad y aquellas que no recurrieron en ningún momento de su evolución.

Finalmente se repasaron individualmente los datos registrados de las 941 pacientes que fueron seleccionadas con los criterios previos y nos quedamos para el análisis con aquellas en las que los datos con respecto al tipo, características del abordaje inicial de la enfermedad y seguimiento eran completos, de modo que nos permitieran un correcto estudio de la subpoblación elegida y de aquellas pacientes en las que la cirugía fue la opción elegida inicialmente. El tamaño muestral definitivo empleado fue de 605 pacientes. Con este tercer cribaje de los datos tratamos de preservar la calidad en el análisis de los datos disponibles.

5.2 SELECCIÓN DE LAS VARIABLES A ESTUDIO

Con estos criterios hemos creado nuestra propia base de datos en la que hemos analizado un total de 39 variables con las que intentamos responder a los objetivos planteados inicialmente.

- Edad en años como valor absoluto y categorizada por grupos de edad (<35 años, 36-50 años, 51-75 años, >75 años).
- Estado menopáusico al diagnóstico (premenopáusica, postmenopáusica o desconocido).
- Fecha del diagnóstico inicial de cáncer de mama estadio IV.
- Estadio tumoral clínico al diagnóstico (I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV, desconocido), basándonos para ello la clasificación TNM de la UICC (*Internacional Union Against Cancer*)²⁰⁶, coincidente con la clasificación por estadios de la enfermedad de la AJCC (*American Joint Cancer Committee*)³¹⁵.

- Tamaño tumoral categorizado (<2 cm, 2,1-5 cm, >5 cm) y T del TNM clínico (T₀₋₁, T₂, T₃, T₄ y T_x)²⁰⁶.
- N del TNM clínico (N₀, N₁, N₂, N₃ y N_x)²⁰⁶.
- Grado (I, II, III o desconocido) y tipo histológico (ductal, lobulillar, otros o desconocido).
- Receptores hormonales (positivos, negativos o no determinados), diferenciándose entre el estado de receptores de estrógenos y progesterona.
- Localización de la enfermedad metastásica al diagnóstico inicial (visceral, nódulos pulmonares, hueso y tejidos blandos), contabilizando aquellas pacientes con enfermedad exclusivamente locorregional (considerando como tal la afectación de piel y partes blandas, incluyendo la afectación ganglionar, que son incluidas por su extensión y de acuerdo con las clasificaciones mencionadas^{206, 315} en el estadio IV pero que pueden ser tratadas a criterio clínico con abordajes locales como radioterapia o cirugía) y con afectación de un único órgano frente a varios independientemente de la localización anatómica.
- Tratamiento quirúrgico inicial del tumor primario (si/no), tipo de cirugía del tumor primario (radical o no radical/desconocida, considerando radical aquella en la que existe confirmación histológica de la presencia de márgenes de resección libres), linfadenectomía axilar (si/no) y radioterapia sobre el tumor primario (si/no).
- Respuesta obtenida con la primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica (respuesta completa, parcial, enfermedad estable o no evaluable/desconocida de acuerdo con los criterios de la OMS vigentes en el periodo en que se recogieron los datos³¹⁶).
- Tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica con quimioterapia basada en esquemas tipo CMF, combinaciones con antraciclinas, con taxanos, alcaloides de la

vinca, capecitabina, gemcitabina o quimioterapia intensiva (si/no) o con hormonoterapia basada en antiestrógenos, progestágenos, inhibidores de aromatasa o castración (si/no).

- Se recogió globalmente el número de fármacos de quimioterapia activos (0, 1, 2 y 3 o más) y hormonoterapia (0, 1 y 2 o más). Así como una variable resumen de los tratamientos sistémicos, que los agrupaba en solo tratamiento con quimioterapia, solo con hormonoterapia, ambos abordajes combinados o secuenciales, o ninguno de ellos.
- Se identificaron aquellas pacientes que solo recibieron tratamiento de soporte para la enfermedad avanzada (si/no).
- Situación de la paciente en la fecha de último seguimiento (viva sin enfermedad, VSE, viva con enfermedad, VCE, muerta con enfermedad, MCE, (categoría que incluye las muertas por toxicidad) o muerta sin enfermedad, MSE).
- Fecha de la muerte y de último seguimiento.

5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE), o su mediana y rango intercuartílico (RIQ) para variables que no siguen una distribución normal.

Se evalúa la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados sean menores de 5.

Se estiman las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para las variables independientes para el estudio del evento muerte. Se presentan las gráficas de las curvas estimadas y la mediana de la distribución junto a su intervalo de confianza. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realizó mediante el test exacto de log-rank que consiste en comparar el número de eventos

observados en cada uno de los subgrupos con el número de eventos esperados en el caso de que la distribución de la variable dependiente fuera la misma en todas las categorías (hipótesis nula). Se realiza un análisis estratificado con el fin de evaluar la existencia de interacciones.

Se ajustó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y el tiempo de ocurrencia de un evento y también predecir el tiempo de supervivencia de un determinado sujeto a partir de los valores que toma en las variables explicativas o pronósticas.

La tasa de riesgo de un sujeto, con valores $X = (x_1; x_2; \dots; x_p)$ en las variables explicativas, en el instante t , es la variable respuesta que se modeliza. Representa el riesgo de fallecer en el instante t de los sujetos que tienen un determinado patrón de valores x en las variables explicativas. Se trata de una función exponencial, cuyo exponente es la combinación lineal, sin término constante, de las p variables explicativas X_i .

Función de riesgo de referencia (“*baseline*” o “*underlying hazard function*”), que sólo depende del tiempo se llama así porque representa las tasas instantáneas de riesgo de un sujeto hipotético con valor 0 en todas las variables predictivas.

Se evalúa la existencia de interacciones introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística y se mantienen en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos.

Se presentan las “razones de tasas” (*hazard ratio*, *HR*) ajustadas junto a sus intervalos de confianza al 95%. La interpretación de los parámetros del modelo con signos positivos indica un aumento de la tasa instantánea de riesgo, es decir, un peor pronóstico del sujeto para un valor alto de la variable x . Un parámetro β con signo

negativo indica mejor pronóstico para un valor alto en la variable x . La contribución de una variable x se valora con el exponente e^{β} , que es el factor por el cual se multiplica la tasa de riesgo instantáneo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como el riesgo relativo en el instante t de los sujetos. En variables dicotómicas es pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x . En variables cuantitativas el incremento lineal de la tasa de riesgo cuando se incrementa la variable x en una unidad. Este aumento es proporcional en todos los valores que toma la variable. En variables policotómicas (más de dos categorías) una categoría se toma como referencia y por lo tanto, el HR es de 1. El resto de las categorías se comparan frente a la de referencia. Los supuestos básicos que deben de cumplir los datos para poder aplicar dicho modelo son sobre todo de la parte paramétrica ya que la contribución de las diferentes variables explicativas en la predicción de la supervivencia, o más precisamente, de la tasa instantánea de riesgo, es la misma en cualquier momento de tiempo de seguimiento. La parte no paramétrica del modelo no impone ningún supuesto sobre la forma de distribución de los tiempos de supervivencia.

Se introduce en el modelo explicativo la probabilidad de que un sujeto reciba la cirugía mediante un *propensity score* (PS). Esta una técnica estándar para controlar por potenciales factores de confusión en los estudios no experimentales. El PS es la probabilidad condicional de que un sujeto reciba un tratamiento y/o intervención (en este caso cirugía) en un estudio controlando por una serie variables confundidoras seleccionadas bajo criterio clínico que *a priori* puedan influir. Se calcula a partir de un modelo de regresión logística con la variable cirugía como variable dependiente y las siguientes variables como independientes (año de diagnóstico, tamaño tumoral T según la clasificación TNM, RE, número de órganos afectados y localización de la enfermedad

metastásica). Se evalúa el supuesto de linealidad para su introducción como variable cuantitativa en los modelos explicativos de cirugía.

5.3.1 Modelo predictivo de muerte.

Se ajustó un modelo predictivo de muerte para las mujeres con cáncer de mama estadio IV. Se introdujeron aquellas variables que en el análisis univariado crudo mostraron una p de contraste inferior a 0,10 y/o se consideraron clínica y/o biológicamente relevantes. Se mantuvieron en el modelo aquellas variables con un nivel de significación $p < 0,05$ y/o clínicamente importantes. Se evaluó la existencia de interacciones, introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística y se mantuvieron en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos. Se presenta un modelo para cada nivel de interacción.

5.3.2 Modelo explicativo de muerte por cáncer de mama estadio IV para la cirugía.

Se ajustaron 4 modelos teóricos explicativos para la variable cirugía (sí/no):

- a) Modelo para cirugía sin valores perdidos ($n=154$).
- b) Modelo para cirugía sin valores perdidos ($n=154$) ajustando por las mismas variables que en el punto (a) y además por el *propensity score*.
- c) Modelo para cirugía con valores perdidos ($n=605$).
- d) Modelo para cirugía con valores perdidos ($n=605$) ajustando por las mismas variables que en el punto (c) y además por el *propensity score*.

Se evaluó la existencia de cambios significativos en el HR de cirugía para los cuatro modelos. Se evaluó la existencia de interacciones, introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística y se mantuvieron en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos.

5.3.3 Modelo para largas supervivientes.

Se ajustó un modelo de regresión logística para establecer el perfil de mujeres con probabilidad de sobrevivir más de 5 años. Se consideró como variable resultado sobrevivir más de 5 años. Se introdujeron en el modelo aquellas variables que en el univariado tenían una $p \leq 0,10$ y/o aquellas clínicamente relevantes. El poder de clasificación del modelo se estableció en base a la sensibilidad, especificidad y el porcentaje global de acuerdo del modelo final.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05. Se estimó la potencia *a posteriori* para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula (H_0) de igualdad de las curvas de supervivencia entre los grupos mediante una prueba log-rank bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5%, y asumiendo que a los dos años, la probabilidad de supervivencia del grupo de No cirugía es 45,1% y la del grupo de cirugía es 59,4%, con un tamaño de 159 pacientes en el grupo de cirugía y 446 pacientes en el grupo de No cirugía. La potencia resultante es del 90,0%.

Se configuran tablas y gráficas que nos informan de la probabilidad de estar vivo durante los primeros x años de evolución en cada grupo.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 12.0.

6 RESULTADOS

Partiendo de una muestra inicial de 15381 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama incluidos en los proyectos A I y A II, 941 de ellas (6,12%) fueron identificadas retrospectivamente como diagnosticadas inicialmente con enfermedad diseminada (estadio IV). Seleccionamos como evaluables 605 pacientes diagnosticadas de CMM entre 1990 y 1997 (últimos datos disponibles hasta la fecha de realización del presente análisis).

Presentaremos los resultados siguiendo el orden de los objetivos definidos. Comenzando por el análisis de la muestra global y particularizando posteriormente en cada una de los subgrupos e intervenciones de interés.

6.1 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE MUJERES DIAGNOSTICADAS INICIALMENTE DE CMM INCLUIDAS EN LOS PROYECTOS ÁLAMO I Y II.

6.1.1 Características demográficas.

Desde el punto de vista demográfico, la edad media de las pacientes era de 61,59 años y el 57% de ellas se encontraba entre 51 y 73 años, con un 3,3% de las pacientes menores de 35 años y un 18% por encima de 75 años. El 74,7% de ellas eran postmenopáusicas (tabla 2).

6.1.2 Características del tumor de mama al diagnóstico.

Con respecto a las características de tumor al diagnóstico podemos constatar que 474 pacientes (78,4%) partían con un estadio clínico inicial IV, según la clasificación de la AJCC³¹⁵, frente al resto de pacientes cuyos estadios clínicos iniciales no se correspondían con el estadio diseminado definitivo de la enfermedad diagnosticado finalmente bien por confirmación anatomopatológica o por pruebas de imagen

complementarias realizadas como parte del estudio de extensión. Atendiendo a los descriptores de la clasificación TNM²⁰⁶ la distribución en cuanto al tamaño del tumor primario (T) clínico destacaban un 43,6 % de pacientes con T₄ frente al T₀₋₁ (5%) , T₂ (15,4%) y T₃ (11,7%), con un 24,3% de T_x, y con respecto a la afectación ganglionar (N) también de acuerdo con los criterios clínicos de la exploración física, las pacientes se encontraban distribuidas principalmente en los grupos N₀ (16,3%), N₁ (25%) y N₂ (24,8%) con un escaso número de pacientes N₃ (1,3%) y con un índice de desconocidos para el análisis final N_x 32,6%. La tercera variable referente a la afectación metastásica en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad se evaluó considerando las distintas localizaciones posibles atendiendo a la de peor pronóstico de acuerdo a las evidencias de estudios previos al respecto. De este modo las pacientes con afectación exclusiva de piel y partes blandas se incluían en dicho grupo, las que tenían afectación ósea podían además presentar afectación de piel y partes blandas, las que tenían afectación pulmonar nodular podían contener las dos anteriores pero ninguna otra localización visceral de la enfermedad y finalmente las que se clasifican como afectación visceral pueden tener también cualquiera de las localizaciones anteriores. Así las principales afectaciones metastásicas iniciales en las pacientes de nuestra muestra eran el hueso 35,9% (n=217) y la afectación visceral 35,5% (n=215), seguidas de la afectación de piel y/o partes blandas en un 18,8% de los casos y quedando un 9,8% de las pacientes con afectación en forma de nódulos pulmonares (figura 1). De todas ellas el 18,2% (n=110) de la muestra mantenía una localización exclusivamente locorregional de la enfermedad, pero cuya extensión local a los tejidos vecinos hacía considerarlas en el grupo de enfermedad diseminada más allá de la localmente avanzada de acuerdo con las clasificación de la UICC. Las pacientes que se diagnosticaron inicialmente de afectación del sistema nervioso central bien como afectación del parénquima cerebral o extensión

menígea representaban el 3,3% (n=20) de la muestra. El 54,2% (n=328) de las mujeres tenían inicialmente limitada la enfermedad a un solo órgano (tabla 2).

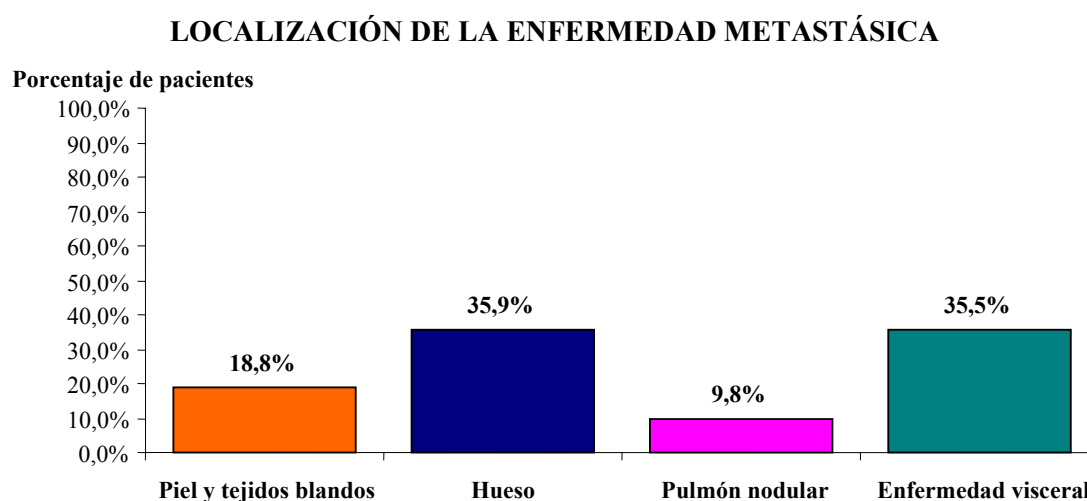


Figura 1. Distribución de las pacientes de la muestra de mujeres con CMM al diagnóstico inicial de los proyectos Álamo I y II en función de la localización de la enfermedad metastásica.

Revisando las características biológicas de los tumores estudiados de estas pacientes se definen de tipo histológico ductal un 37,2% de los casos y lobulillar un 4% de ellos, con un 50% de casos desconocidos; el grado histológico es I en el 1,8%, grado II en 9,9% y grado III en 8,6% de las mismas, con un 79,7% de los casos desconocidos y finalmente la determinación de receptores hormonales considerados globalmente RE y RP, es positiva en el 16,2% de los casos y negativa en el 6,3% de ellos con un 77,5% de desconocidos frente a un 14,2% de positivos y 12,2% de negativos si consideramos exclusivamente la determinación de los RE. No se consideraron otros marcadores biológicos en este análisis dado que en la época en que se recogieron los datos no formaba parte de la rutina asistencial en nuestro medio realizar determinaciones como la sobreexpresión de HER2 (tabla 2).

6.1.3 Características relacionadas con los tratamientos recibidos.

- En cuanto al abordaje local inicial de la enfermedad metastásica (tabla 2):

Se realizó un abordaje quirúrgico inicial en 159 pacientes (26,3%), en un 83,7% de ellas se trataba de una cirugía radical (120 mastectomías radicales y tratamiento conservador con márgenes libres en 13 casos).

Con respecto al tratamiento quirúrgico sobre la región axilar, se realizó linfadenectomía en 115 pacientes entre el grupo de las que se sometieron a cirugía del tumor primario (73,33% de este grupo), aunque también en 12 de las pacientes sobre las que no se realizó abordaje quirúrgico del tumor primario, desconociendo el motivo de la misma por no estar recogido en el cuestionario. Basándonos en las 105 pacientes de las cuales tenemos información completa sobre el estudio ganglionar de la pieza de linfadenectomía el número medio de ganglios aislados fue de 13,48 (DE 7,77) y de ellos una media de 8,30 (DE 7,75) presentaban infiltración tumoral.

La radioterapia como otra modalidad de tratamiento locorregional inicial fue la alternativa seleccionada en 34 pacientes (5,6% del total de la muestra global) de ellas en 6 casos fue el único tratamiento local aplicado y en las 28 restantes asociado a cirugía, que fue radical en 26 de ellas.

- En la descripción de las características de los tratamientos sistémicos y en líneas sucesivas a lo largo de la evolución de la enfermedad:

En cuanto a la hormonoterapia recibida por las pacientes de nuestra muestra, recibieron antiestrógenos 355 (58,7%), inhibidores de aromatasa 124 (20,5%), diversas modalidades de castración química o radioterápica 3 (0,5%), y progestágenos 109 (18%) (figura 2). Atendiendo al número de tipos de hormonoterapia recibidos a lo largo de la evolución de su enfermedad 226

pacientes (37,4%) recibieron un solo tipo en una o varias líneas de tratamiento y 166 (27,4%) dos o más tipos de tratamientos hormonoterápicos.

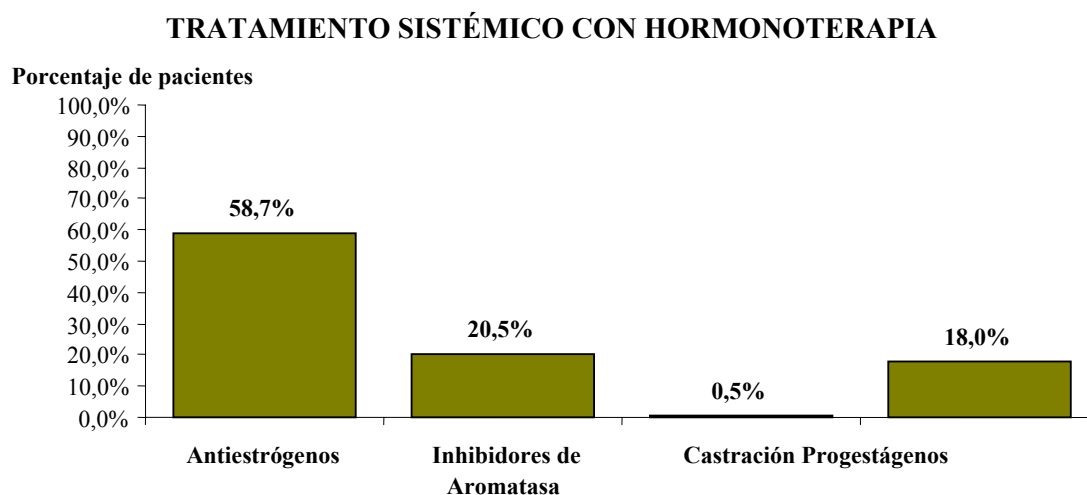


Figura 2. Distribución de los tratamientos sistémicos hormonales recibidos a lo largo de la evolución de la enfermedad por las pacientes con CMM al diagnóstico inicial según las distintas modalidades farmacológicas del mismo.

Centrándonos en los tipos de quimioterapia clasificados por grupos farmacológicos activos recibidos independientemente del orden o el esquema de administración de los mismos, 317 (52,4%) recibieron antraciclinas, 121 (20%) taxanos, 134 (22,1%) alcaloides de la vinca, 9 (1,5%) capecitabina, 9 (3,5%) gemcitabina, 150 (24,8%) esquemas tipo CMF, y 38 (6,3%) distintos esquemas de quimioterapia intensiva (figura 3). Estas dos últimas categorías se incluyeron en la descripción dada la extensión de su uso en la época a la que corresponden estos datos. Asimismo, se consideró el número de grupos farmacológicos de quimioterapia activa para la enfermedad metastásica recibidos por las pacientes, 183 (30,3%) recibieron uno, 126 (20,8%) dos y 104 (17,2%) tres o más a lo largo del curso evolutivo de su enfermedad. Solo 20 (3,3%) de las pacientes analizadas recibieron tratamiento exclusivamente paliativo en lo referente a tratamientos sistémicos entendiendo como tal medidas de soporte y control

sintomático.

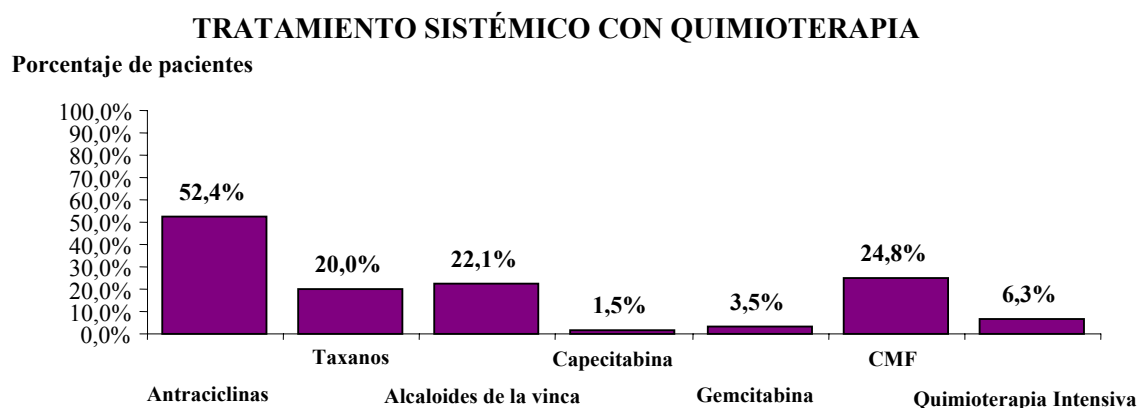


Figura 3. Distribución de los tratamientos sistémicos quimioterápicos recibidos a lo largo de la evolución de la enfermedad por las pacientes con CMM al diagnóstico inicial para las distintas modalidades farmacológicas.

Finalmente construimos la variable tratamiento global que trataba de resumir los tratamientos sistémicos administrados a lo largo de la historia de la enfermedad considerada en su conjunto, 186 pacientes recibieron tratamiento exclusivamente quimioterápico (30,7%), 140 (23,1%) solo hormonoterapia, 252 (41,7%) la combinación de ambos y 27 (4,5%) ningún tratamiento sistémico para el CMM (figura 4).

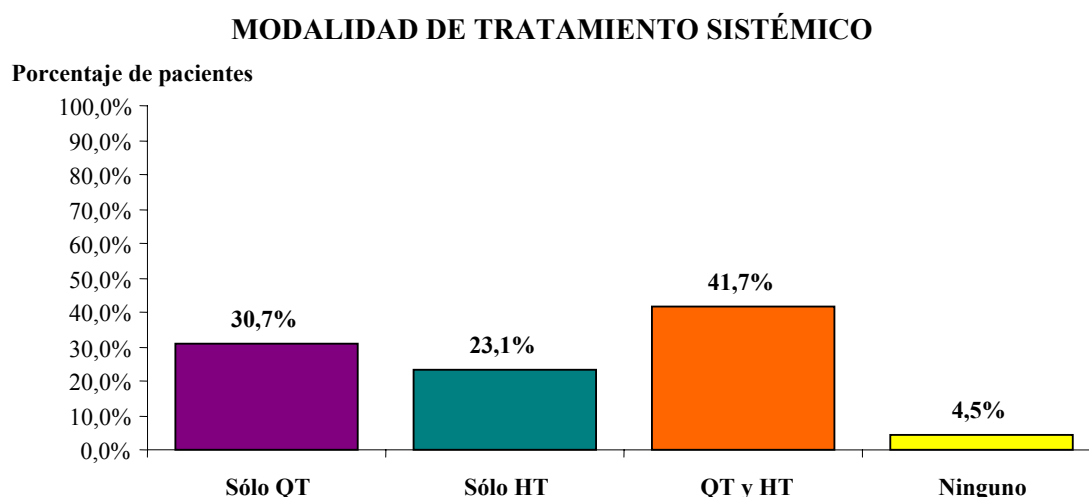


Figura 4. Distribución de las pacientes de la muestra de mujeres con CMM al diagnóstico inicial de los proyectos Álamo I y II en función de la modalidad de tratamiento sistémico empleada durante de la evolución de la enfermedad.

Explorando la relación de la respuesta a la primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica, existían 244 pacientes (40,3%) con respuesta objetiva (respuesta completa o respuesta parcial) al primer tratamiento de la enfermedad empleado fuera este sistémico, local o una combinación de ambos.

6.1.4 Supervivencia y seguimiento de las pacientes con CMM de inicio incluidas en los proyectos Álamo I y II.

En cuanto a la supervivencia de la muestra completa, con una mediana de seguimiento de 1,71 años (RIQ 2,46) y teniendo en cuenta que el 75,7% de las pacientes están fallecidas al final del seguimiento y que contamos con un 12,9% de pérdidas en el seguimiento en nuestra serie, la mediana de supervivencia es de 1,98 años (RIQ 2,98). Estimando la supervivencia acumulada por el método de Kaplan-Meier obtenemos en nuestra serie un 75,64% (IC95%; 72,17-79,11) de las pacientes vivas a un año, 36,56% (IC95%; 32,46-40,66) vivas a 3 años y 18,84% (IC95%; 15,29-22,39) vivas a 5 años

(figura 5). En cuanto al estado de las pacientes al final del periodo de seguimiento, 15 (2,5%) de ellas estaban vivas sin evidencia de enfermedad, 54 (8,9%) permanecían vivas con tumor, entre las defunciones, 450 (74,3%) lo hicieron por la enfermedad, 4 pacientes murieron por toxicidad de los tratamientos aplicados, y 78 de ellas se perdieron en el seguimiento de la serie (12,9%) (tabla 2).

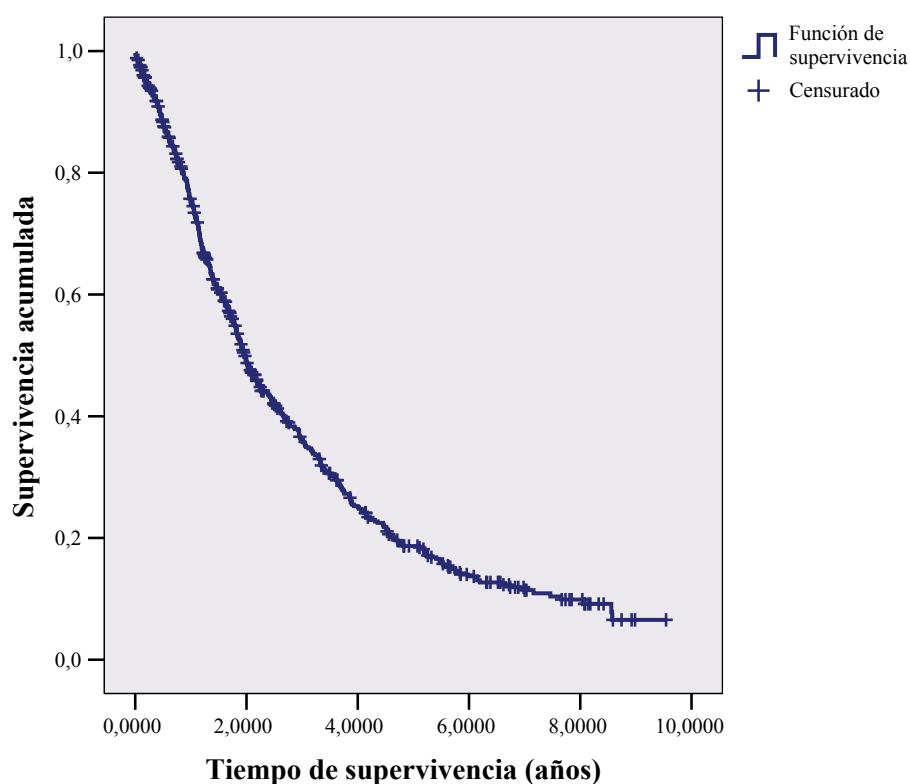


Figura 5. Supervivencia global de la muestra de pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM de los proyectos Álamo I y II.

Tabla 2. Descripción de las características de la muestra de pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM en los proyectos Álamo I y II del grupo GEICAM (1990-97).

Abreviaturas. HT, hormonoterapia; QT, quimioterapia.

VARIABLE	N PORCENTAJE	
TOTAL	605	100,0
<i>Características demográficas</i>		
Edad al diagnóstico		
Menor 35 años	20	3,3
De 36 a 50 años	128	21,2
De 51 a 75 años	346	57,2
Mayor de 75 años	109	18,0
Desconocido	2	0,3
Estado menopáusico al diagnóstico		
Premenopáusicas	133	22
Postmenopáusicas	452	74,7
Desconocido	20	3,3
<i>Características del cáncer de mama al diagnóstico</i>		
Estadio clínico al diagnóstico		
Estadio 0	2	0,3
Estadio I	5	0,8
Estadio II	15	2,5
Estadio III	17	2,8
Estadio IV	474	78,4
Estadio desconocido	92	15,2
T del TNM clínico		
T _x	147	24,3
T ₀ -T ₁	30	5
T ₂	93	15,4
T ₃	71	11,7
T ₄	264	43,6
N del TNM clínico		
N _x	197	32,6
N ₀	99	16,3
N ₁	151	25
N ₂	150	24,8
N ₃	8	1,3
Localización de la enfermedad metastásica		
Piel y tejidos blandos	114	18,8
Hueso	217	35,9
Pulmón nodular	59	9,8
Visceral	215	35,5
Número de órganos afectados		
Único	328	54,2
Múltiples	277	45,8
Tipo histológico		
Ductal	225	37,2
Lobulillar	24	4
Otros	53	8,8
Desconocido	303	50,0
Grado histológico		
Grado I	11	1,8
Grado II	60	9,9
Grado III	52	8,6
Desconocido	482	79,7
Receptores de estrógenos		
Positivos	86	14,2
Negativos	74	12,2
No determinados	445	73,6

VARIABLE N	PORCENTAJE	
<i>Características referentes a los tratamientos recibidos para la enfermedad metastásica</i>		
Cirugía del tumor primario		
No	446	73,7
Si	159	26,3
Tipo de cirugía del tumor primario		
Tratamiento radical	133	83,7
Tratamiento no radical o desconocido	26	16,3
Linfadenectomía axilar		
No	356	58,8
Si	127	21,0
Desconocido	122	20,2
Radioterapia del tumor primario		
No	571	94,4
Si	34	5,6
Tratamiento con antiestrógenos		
No	250	41,3
Si	355	58,7
Tratamiento con inhibidores de aromatasa		
No	481	79,5
Si	124	20,5
Tratamiento con castración		
No	602	99,5
Si	3	0,5
Tratamiento con progestágenos		
No	496	82,0
Si	109	18,0
N° de fármacos de HT activos		
Ninguna HT activa	213	35,2
1 línea de HT	226	37,4
≥ 2 líneas de HT	166	27,4
Tratamiento con antraciclinas		
No	288	47,6
Si	317	52,4
Tratamiento con taxanos		
No	484	80,0
Si	121	20,0
Tratamiento con alcaloides de la vinca		
No	471	77,9
Si	134	22,1
Tratamiento con capecitabina		
No	596	98,5
Si	9	1,5
Tratamiento con gemcitabina		
No	584	96,5
Si	21	3,5
Tratamiento con CMF		
No	455	75,2
Si	150	24,8
Tratamiento con quimioterapia intensiva		
No	567	93,7
Si	38	6,3
N° de fármacos de QT activos		
Ninguna QT activa	192	31,7
1 línea de QT activa	183	30,3
2 líneas de QT activa	126	20,8
≥ 3 líneas de QT activa	104	17,2
Tipo de tratamiento sistémico		
Sólo QT	186	30,7
Sólo HT	140	23,1
QT y HT	252	41,7
Ninguno	27	4,5

VARIABLE	N	PORCENTAJE
<i>Variables referentes a la respuesta y seguimiento</i>		
Respuesta a primera línea de tratamiento		
Respuesta completa	45	7,4
Respuesta parcial	199	32,9
Enfermedad estable	95	15,7
Enfermedad progresiva	162	26,8
No evaluable o desconocida	104	17,2
Situación actual de la paciente		
Viva sin tumor	15	2,5
Viva con tumor	54	8,9
Muerta sin tumor	4	0,7
Muerta con tumor	450	74,3
Muerta por toxicidad	4	0,7
Pérdida en el seguimiento	78	12,9

6.2 DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA EN LA MUESTRA DE MUJERES DIAGNOSTICADAS INICIALMENTE DE CMM.

6.2.1 Análisis univariante.

Empleando el método de Kaplan-Meier y el método de Cox se analizó individualmente la relación de cada una de las variables con la SG, con el objeto de evaluar los potenciales factores pronósticos de supervivencia en la muestra estudiada (tabla 3).

6.2.1.1 Características demográficas.

Las características demográficas de las pacientes en esta muestra como son la edad y el estado menopáusico al diagnóstico, no tuvieron repercusión en la SG en nuestro estudio. Así las curvas de supervivencia con respecto a la categoría más joven no difieren significativamente en las distintos grupos de edad definidos ($p\text{-log rank}=0,9415$) y con respecto al estado menopáusico las tendencias definidas tampoco alcanzan la significación estadística ($p\text{-log rank}=0,1691$).

6.2.1.2 Características del tumor de mama al diagnóstico.

Comenzando por las características histológicas del tumor de mama, el subtipo histológico ductal presentaba una supervivencia acumulada a los 2 años del 52,69% (IC95%; 45,93-59,45), 54,92% (IC95%; 34,14-75,70) el lobulillar y 32,40% (IC95%; 19,60-45,20) los otros tipos histológicos, con $p\text{-log rank}=0,0417$ (figura 6). La supervivencia era mayor también en las pacientes cuyos tumores tenían RE positivos con una mediana de supervivencia de 3,18 años (IC95%; 2,23-4,14) frente a los 1,73 años (IC95%; 1,44-2,03) de los negativos, $p\text{-log rank}=0,0210$ (figura 7). Otras características analizadas también como el T clínico ($p\text{-log rank}=0,0934$) según la clasificación TNM y el grado histológico del tumor ($p\text{-log rank}=0,6694$) no resultaron tener relevancia pronóstica independiente. La variable que evalúa el N clínico según la clasificación TNM se encuentra al límite de la significación aplicando el método de Kaplan-Meier ($p\text{-log rank}=0,0473$) o el método univariante de Cox ($p=0,050$) de modo que la supervivencia a dos años se distribuye con un 62,43% (IC95%; 52,39-72,46) de pacientes vivas del grupo N_0 , un 52,59% (IC95%; 44,32-60,86) para N_1 con un HR de 1,05 (IC95%; 0,78-1,43) comparado con N_0 , 39,87% (IC95%; 31,60-48,14) para N_2 con un HR de 1,41 (IC95%; 1,05-1,90) y 12,50% (IC95%; 0-35,41) para N_3 con un HR de 1,69 (IC95%; 1,06-2,71). En el grupo de 197 pacientes N_x el 49,12% (IC95%; 41,91-56,33) permanecen vivas a dos años y tienen un HR de 1,26 (IC95%; 0,95-1,68) comparado con la referencia N_0 .

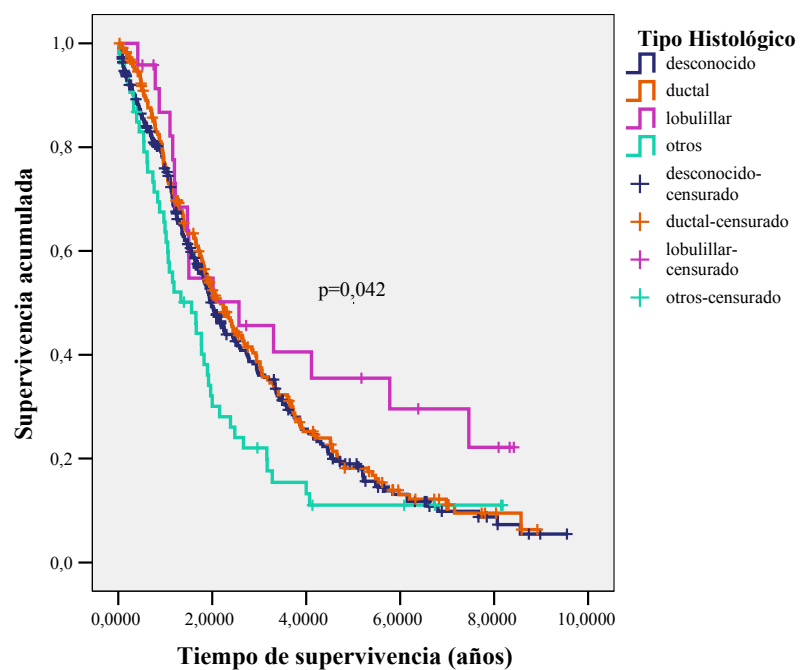


Figura 6. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tipo histológico.

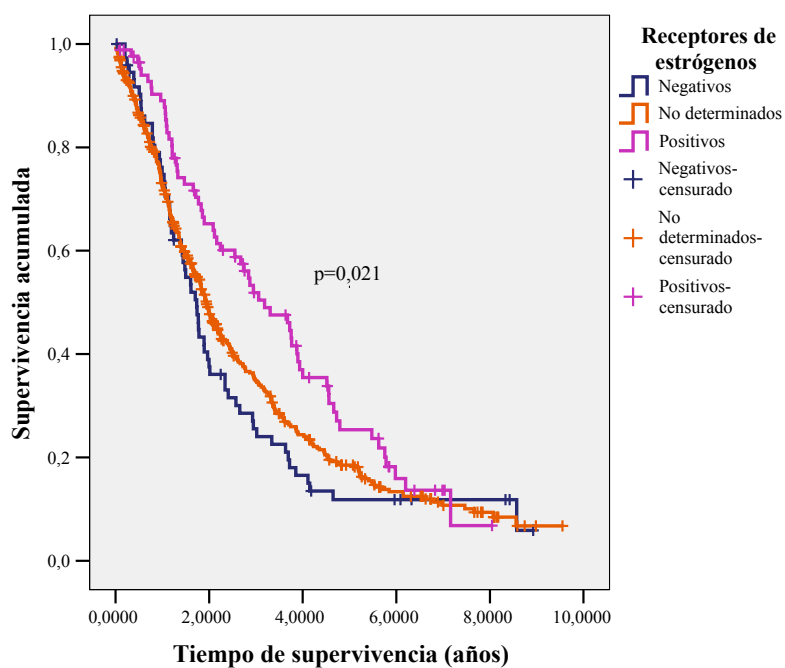


Figura 7. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el estado de los receptores hormonales.

Resultaron destacables las diferencias en supervivencia encontradas de acuerdo a la localización de la enfermedad metastásica ($p\text{-log rank}=0,0001$), de modo que a los dos años el 51,17% (IC95%; 41,72-60,62) de las pacientes con afectación de piel y partes blandas permanece viva, el 57,06% (IC95%; 50,12-64,00) de las que presentan afectación ósea, las pacientes con metástasis nodulares pulmonares están vivas en un 53,09% (IC95%; 39,88-66,30) a los dos años y el 39,61% (IC95%; 32,79-46,43) de las pacientes con afectación visceral están vivas en dicho periodo (figura 8). Las diferencias con respecto al número de órganos afectados por metástasis son igualmente relevantes siendo el HR para la localización múltiple frente a la única 1,29 (IC95%; 1,07-1,55), $p=0,007$ y la supervivencia acumulada a los dos años mayor para el grupo de afectación única del 57,47% (IC95%; 47,84-59,09) frente al 44,44% (IC95%; 38,34-50,53) de las pacientes con afectación múltiple (figura 9).

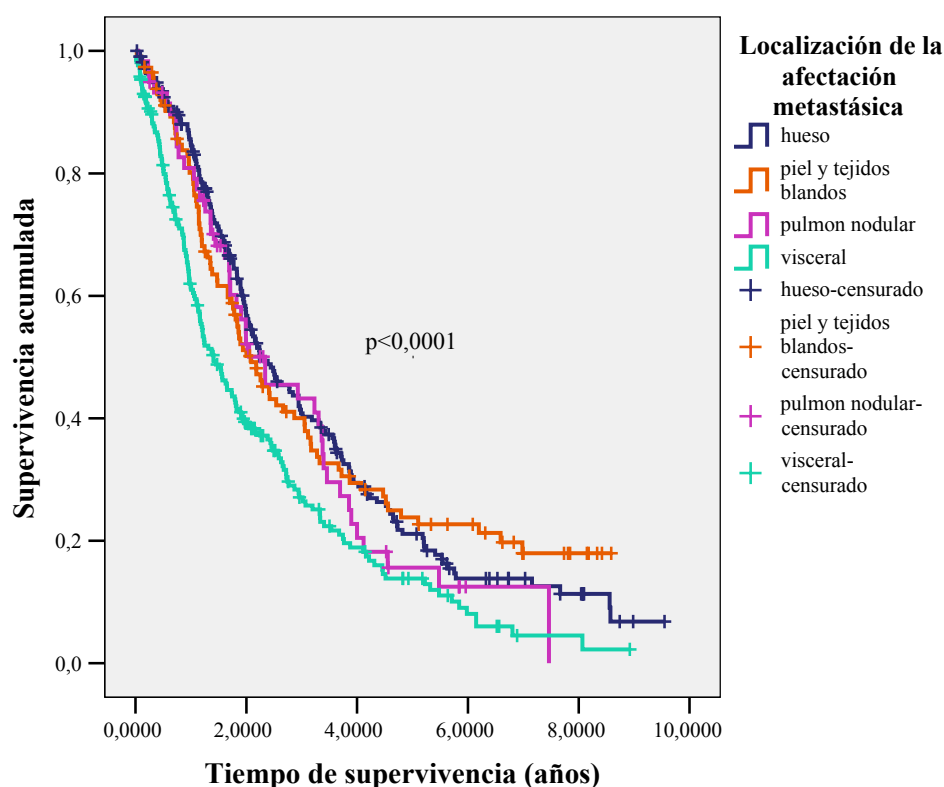


Figura 8. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según la localización de la afectación metastásica.

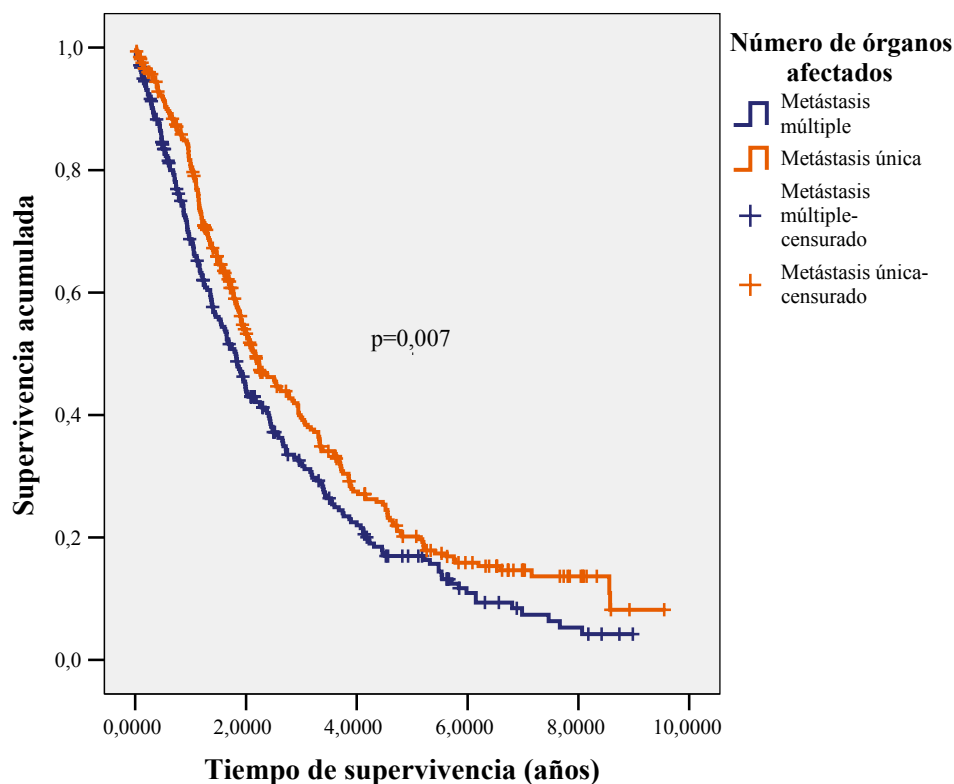


Figura 9. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el número de órganos afectados.

6.2.1.3 Características referentes a los tratamientos recibidos para la enfermedad metastásica.

El análisis de los tratamientos locales para la enfermedad metastásica reveló como variable de importancia pronóstica a la cirugía como abordaje inicial ($p\text{-log rank}=0,0003$), así la mediana de supervivencia para las pacientes intervenidas quirúrgicamente era de 2,94 (IC95%; 2,45-3,44) años frente a los 1,83 (IC95%; 1,66-2,01) años de las no intervenidas. El tipo concreto de cirugía realizada resultó igualmente relevante y así la supervivencia acumulada a dos años era del 45,69% (IC95%; 40,85-50,53) para el grupo de no intervenidas frente al 61,14% (IC95%; 52,61-69,67) de las pacientes con cirugía radical y el 50,18% (IC95%; 30,05-70,31) si la cirugía no era

radical (figura 10). La realización de linfadenectomía también resultó relevante en la supervivencia ($p\text{-log rank}=0,0101$) con un beneficio para aquellas pacientes que recibieron el tratamiento que tenían 2,94 (IC95%; 2,37-3,51) años de mediana de supervivencia frente a las que no fueron intervenidas con 1,83 (IC95%; 1,63-2,04) años (figura 11). La radioterapia inicial sobre el tumor primario demostró también una tendencia significativa ($p\text{-log rank}=0,0364$) a favor de las pacientes que recibieron esta modalidad de tratamiento local, de modo que a los dos años el 64,90% (IC95%; 48,10-81,70) estaban vivas frente al 48,44% (IC95%; 44,17-52,71) de las no radiadas (figura 12).

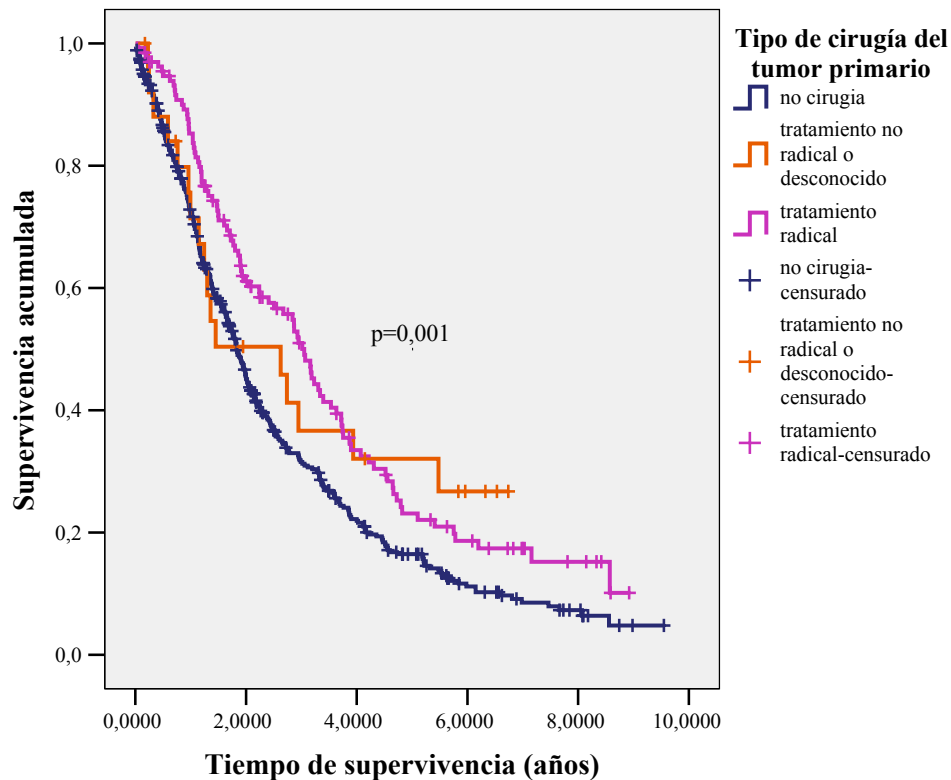


Figura 10. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tipo de cirugía del tumor primario realizada.

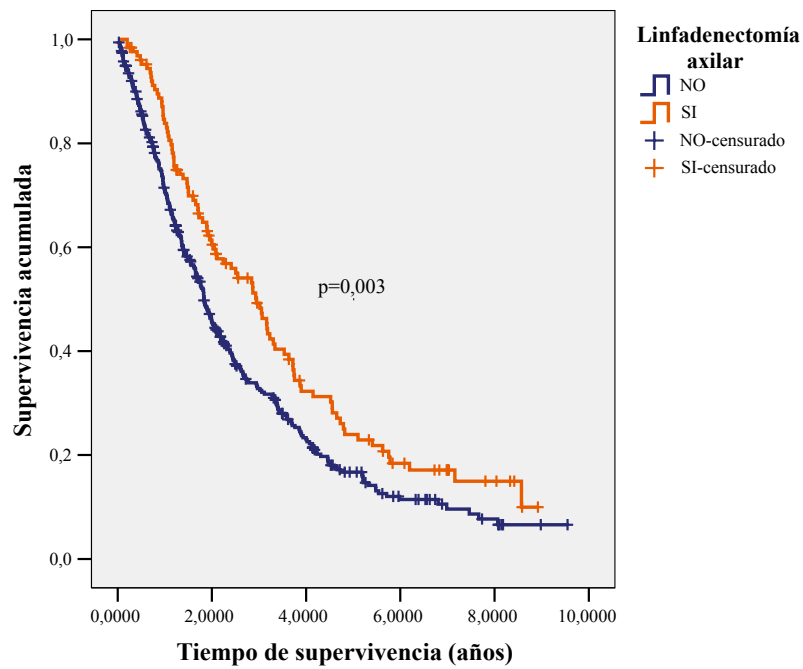


Figura 11. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según la realización de linfadenectomía axilar.

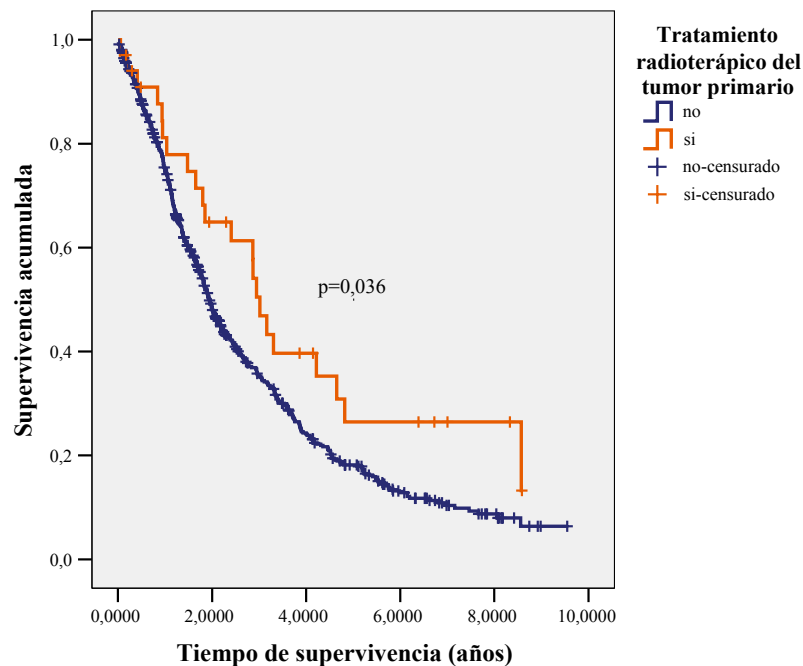


Figura 12. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tratamiento radioterápico realizado sobre el tumor primario.

El análisis de los tratamientos sistémicos fue relevante en cuanto al número de fármacos activos recibidos en distintas líneas de tratamiento de la enfermedad tanto de quimio (p-log rank=0,0022) como de hormonoterapia (p-log rank<0,0001). De este modo cuantos más fármacos activos se recibieran, mayor era la supervivencia de las pacientes. Resultó asimismo significativa la variable que consideraba globalmente el tratamiento sistémico recibido por las pacientes, obteniendo una mejor mediana de supervivencia las pacientes que recibieron quimio y hormonoterapia con 3,06 (IC95%; 2,62-3,50) años frente a las que recibieron solo quimioterapia con 1,11 (IC95%; 0,97-1,24) años o solo hormonoterapia con 2,55 (IC95%; 1,80-3,29) años, y todas ellas mejor que las que no recibieron tratamiento sistémico antineoplásico activo cuya mediana de supervivencia era de 0,44 (IC95%; 0,00-1,02) años, p-log rank<0,0001 (figura 13). Profundizando en las principales familias de fármacos dentro de la hormonoterapia todos los considerados, antiestrógenos (p-log rank<0,0001), inhibidores de aromatasa (p-log rank<0,0001) y progestágenos (p-log rank=0,0044) demostraron su valor pronóstico en el análisis univariante. Sin embargo, las únicas familias de fármacos quimioterápicos activos que demostraron diferencias pronósticas estadísticamente significativas en términos de supervivencia fueron los taxanos (p-log rank=0,0157), los alcaloides de la vinca (p-log rank=0,0175) y el tratamiento con quimioterapia intensiva (p-log rank=0,0021) en nuestra muestra (tabla 3).

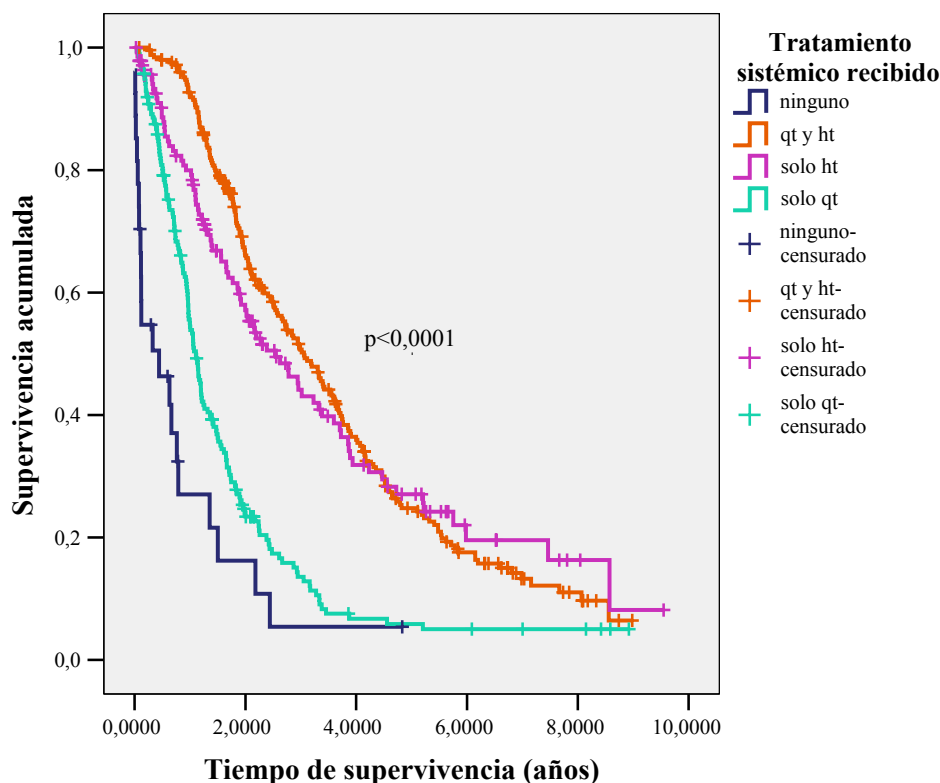


Figura 13. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tratamiento sistémico recibido.

La respuesta al tratamiento de primera línea resultó ser una variable de relevancia en la evolución de las pacientes, y tomando como referencia aquellas pacientes con respuesta completa a la primera línea de tratamiento, las pacientes con respuesta parcial tenían un HR de 2,55 (IC95%; 1,64-3,96), las que obtuvieron enfermedad estable de 2,85 (IC95%; 1,78-4,58), siendo de 5,29 (IC95%; 3,37-8,30) para las enfermas que progresaron a los tratamientos de primera línea y de 4,33 (IC95%; 2,68-6,99) para aquellas con respuesta no evaluable o desconocida, el grado de significación tanto global como para cada una de las categorías fue de $p < 0,0001$. Comparando las curvas de supervivencia, la supervivencia acumulada a dos años en cada una de las categorías va disminuyendo progresivamente conforme empeora la respuesta $p\text{-log rank} < 0,0001$ (figura 14).

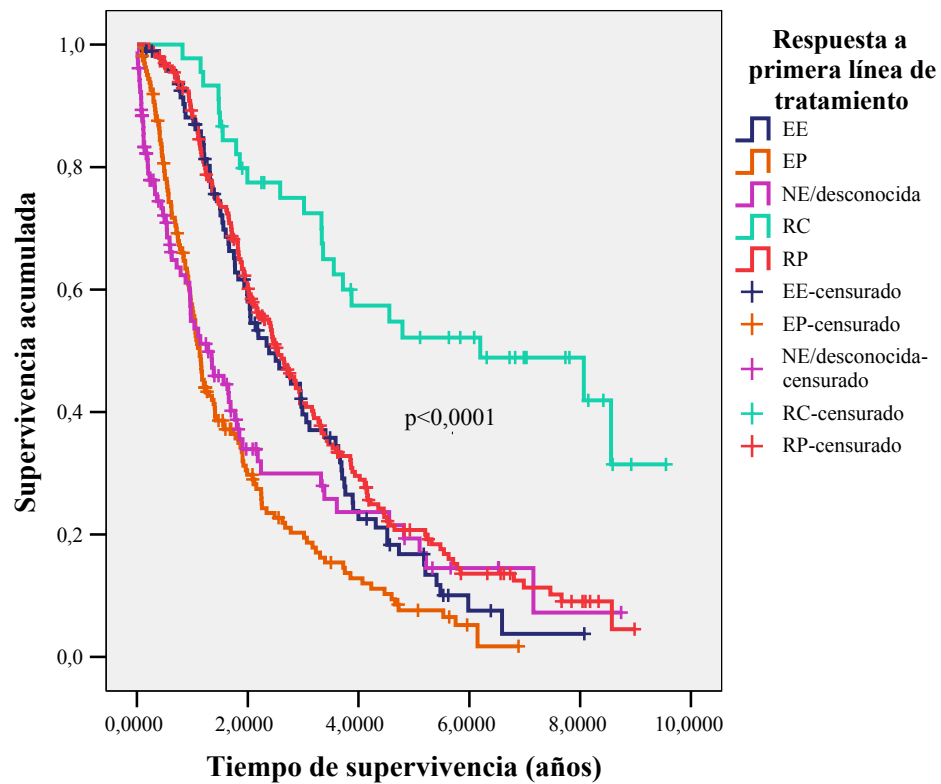


Figura 14. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según la respuesta al tratamiento de primera línea.

Tabla 3. Análisis univariante de las características de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM en los proyectos Álamo I y II del grupo GEICAM (1990-97). Abreviaturas. HT, hormonoterapia; QT, quimioterapia.

VARIABLE	N	UNIVARIANTE MÉTODO KAPLAN-MEIER			UNIVARIANTE MÉTODO COX	
		Mediana (IC 95%)	SG-2 años (IC 95%)	P _(Log-Rank)	HR (IC 95%)	P-valor
Edad al diagnóstico				0,9415		0,945
Menor 35 años	20	1,51 (0,24- 2,77)	49,14% (26,97-71,31)		1 (referente)	
De 36 a 50 años	128	1,80 (1,13- 2,48)	47,40% (38,48-56,32)		1,05 (0,63-1,75)	0,855
De 51 a 75 años	346	1,99 (1,77- 2,21)	49,38% (43,89-54,87)		1,03 (0,63-1,68)	0,912
Mayor de 75 años	109	1,99 (1,71- 2,29)	50,83% (40,79-60,86)		0,98 (0,58-1,67)	0,945
Desconocido	2	3,87 (-)	100% (-)		0,49 (0,06-3,67)	0,486
Estado menopáusico al diagnóstico				0,1691		0,174
Premenopáusicas	133	2,18 (1,50- 2,85)	50,35% (41,61-59,09)		1 (referente)	
Postmenopáusicas	452	1,99 (1,80-2,18)	49,80% (44,98-54,62)		1,05 (0,85-1,31)	0,652
Desconocido	20	1,10 (0,38-1,81)	33,80% (12,77-54,83)		1,61 (0,97-2,65)	0,063
T del TNM clínico				0,0934		0,097
T _x	147	2,02 (1,66-2,38)	50,01% (41,62-58,40)		1,52 (0,93-2,48)	0,091
T ₀₋₁	30	2,26 (0,33-4,18)	54,16% (35,74-72,58)		1 (referente)	
T ₂	93	2,24 (1,56-2,93)	57,21% (46,57-67,85)		1,33 (0,80-2,22)	0,270
T ₃	71	2,77 (1,42-4,13)	54,19% (42,04-66,34)		1,32 (0,78-2,24)	0,303
T ₄	264	1,82 (1,59-2,05)	44,48% (38,25-50,71)		1,69 (1,06-2,71)	0,029
N del TNM clínico				0,0473		0,050
N _x	197	1,98 (1,61-2,35)	49,12% (41,91-56,33)		1,26 (0,95-1,68)	0,108
N ₀	99	2,84 (2,40-3,29)	62,43% (52,39-72,46)		1 (referente)	
N ₁	151	2,05 (1,53-2,57)	52,59% (44,32-60,86)		1,05 (0,78-1,43)	0,726
N ₂	150	1,70 (1,45-1,95)	39,87% (31,60-48,14)		1,41 (1,05-1,90)	0,024
N ₃	8	1,83 (1,14-2,53)	12,50% (0-35,41)		1,98 (0,95-4,13)	0,067
Localización de la enfermedad metastásica				0,0001		<0,0001
Piel y tejidos blandos	114	2,09 (1,62-2,55)	51,17% (41,72-60,62)		1 (referente)	
Hueso	217	2,24 (1,73-2,75)	57,06% (50,12-64,00)		1,02 (0,78-1,33)	0,883
Pulmón nodular	59	2,34 (1,25-3,42)	53,09% (39,88-66,30)		1,15 (0,80-1,67)	0,440
Visceral	215	1,41 (1,10-1,71)	39,61% (32,79-46,43)		1,60 (1,23-2,09)	<0,0001
Número de órganos afectados				0,0067		0,007
Único	328	2,16 (1,81-2,50)	53,47% (47,84-59,09)		1 (referente)	
Múltiples	277	1,81 (1,55-2,07)	44,44% (38,34-50,53)		1,29 (1,07-1,55)	0,007

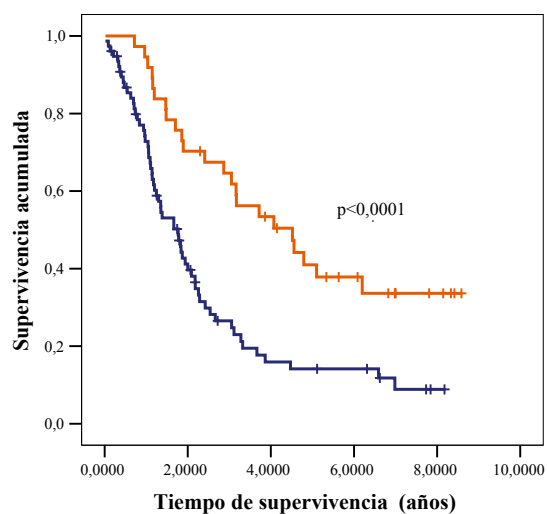
<i>VARIABLE</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (IC 95%)</i>	<i>SG-2 años (IC 95%)</i>	<i>P (Log-Rank)</i>	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>P-valor</i>
Tipo histológico				0,0417		0,044
Ductal	225	2,18 (1,80-2,55)	52,69% (45,93-59,45)		1,43 (0,85-2,39)	0,173
Lobulillar	24	2,57 (0,57-4,57)	54,92% (34,14-75,70)		1 (referente)	
Otros	53	1,56 (0,90-2,21)	32,40% (19,60-45,20)		2,10 (1,18-3,72)	0,011
Desconocido	303	1,98 (1,73-2,23)	49,53% (43,61-55,45)		1,52 (0,91-2,53)	0,107
Grado histológico				0,6694		0,673
Grado I	11	3,18 (1,19-5,18)	63,64% (35,22-92,06)		1 (referente)	
Grado II	60	2,11 (1,67-2,55)	52,27% (39,43-65,11)		1,36 (0,64-2,88)	0,422
Grado III	52	1,89 (1,56-2,23)	45,47% (31,53-59,40)		1,57 (0,74-3,35)	0,240
Desconocido	482	1,95 (1,70-2,20)	49,06% (44,37-53,74)		1,44 (0,71-2,90)	0,309
Receptores de estrógenos				0,0210		0,022
Positivos	86	3,18 (2,23-4,14)	65,35% (54,94-75,76)		0,63 (0,44-0,90)	0,011
Negativos	74	1,73 (1,44-2,03)	37,94% (26,61-49,27)		1 (referente)	
Desconocidos	445	1,94 (1,71-2,17)	48,22% (43,36-53,08)		0,89 (0,68-1,16)	0,392
Cirugía del tumor primario				0,0003		<0,0001
No	446	1,83 (1,66-2,01)	45,69% (40,85-50,53)		1 (referente)	<0,0001
Si	159	2,94 (2,45-3,44)	59,39% (51,51-67,27)		0,68 (0,54-0,84)	
Tipo de cirugía del tumor primario				0,0015		0,002
No	446	1,83 (1,66-2,01)	45,69% (40,85-50,53)		1 (referente)	
Tratamiento radical	133	3,05 (2,61-3,49)	61,14% (52,61-69,67)		0,67 (0,53-0,84)	0,001
Tratamiento no radical o desconocido	26	2,62 (0,97-4,28)	50,18% (30,05-70,31)		0,70 (0,43-1,14)	0,154
Linfadenectomía axilar				0,0101		0,011
No	356	1,83 (1,63-2,04)	46,20% (40,77-51,63)		1 (referente)	
Si	127	2,94 (2,37-3,51)	60,48% (51,76-69,20)		0,70 (0,55-0,88)	0,003
Desconocido	122	1,92 (1,59-2,26)	46,55% (37,26-55,84)		0,96 (0,75-1,21)	0,710
Radioterapia del tumor primario				0,0364		0,038
No	571	1,94 (1,76-2,12)	48,44% (44,17-52,71)		1 (referente)	0,038
Si	34	3,02 (2,64-3,39)	64,90% (48,10-81,70)		0,63 (0,41-0,97)	
Respuesta a primera línea				<0,0001		<0,0001
Respuesta completa	45	6,20 (1,95-10,44)	77,31% (64,94-89,68)		1 (referente)	
Respuesta parcial	199	2,54 (2,14-2,93)	60,67% (53,73-67,61)		2,55 (1,64-3,96)	<0,0001
Enfermedad estable	95	2,39 (1,68-3,09)	58,59% (48,34-68,84)		2,85 (1,78-4,58)	<0,0001
Enfermedad progresiva	162	1,13 (1,00-1,26)	29,98% (22,65-37,31)		5,29 (3,37-8,30)	<0,0001
No evaluable o desconocida	104	1,28 (0,74-1,83)	35,11% (24,53-45,69)		4,33 (2,68-6,99)	<0,0001
Tratamiento con antiestrógenos				<0,0001		<0,0001
No	250	1,19 (0,98-1,40)	30,58% (24,58-36,58)		2,18 (1,80-2,62)	<0,0001
Si	355	2,94 (2,53-3,35)	62,39% (57,14-67,64)		1 (referente)	
Tratamiento con IA				<0,0001		<0,0001
No	481	1,56 (1,38-1,74)	37,76% (33,19-42,33)		3,28 (2,56-4,20)	<0,0001
Si	124	4,66 (3,72-5,59)	90,91% (85,79-96,02)		1 (referente)	

<i>VARIABLE</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (IC 95%)</i>	<i>SG-2 años (IC 95%)</i>	<i>P_(Log-Rank)</i>	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>P-valor</i>
Tratamiento con progestágenos				0,0044		0,005
No	496	1,80 (1,61-1,99)	44,44% (39,85-49,03)		1,40 (1,11-1,78)	0,005
Si	109	3,36 (2,90-3,82)	70,55% (61,82-79,27)		1 (referente)	
Nº de fármacos de HT activos				<0,0001		<0,0001
Ninguna HT activa	214	1,05 (0,94-1,17)	23,59% (17,57-29,61)		3,87 (3,03-4,93)	<0,0001
1 línea de HT	227	1,94 (1,74-2,13)	48,27% (41,33-55,21)		1,92 (1,50-2,44)	<0,0001
> 2 líneas de HT	164	4,00 (3,63-4,37)	81,86% (75,88-87,34)		1 (referente)	
Tratamiento con antraciclinas				0,3188		0,319
No	288	1,83 (1,47-2,02)	46,09% (39,99-52,18)		1,20 (0,91-1,32)	0,319
Si	317	2,09 (1,79-2,38)	52,25% (46,58-57,91)		1 (referente)	
Tratamiento con taxanos				0,0157		0,016
No	484	1,82 (1,64-2,00)	44,39% (39,72-49,05)		1,31 (1,05-1,63)	0,016
Si	121	2,94 (2,43-3,46)	67,66% (59,31-76,01)		1 (referente)	
Tratamiento con alcaloides de la vinca				0,0175		0,018
No	471	1,83 (1,61-2,05)	46,29% (41,55-50,03)		1,30 (1,05-1,61)	0,018
Si	134	2,66 (2,03-3,30)	59,78% (51,41-68,15)		1 (referente)	
Tratamiento con capecitabina				0,0607		0,067
No	596	1,95 (1,76-2,14)	48,70% (44,50-52,89)		2,12 (0,95-4,76)	0,067
Si	9	3,85 (2,80-4,89)	88,89% (68,35-100)		1 (referente)	
Tratamiento con gemcitabina				0,3297		0,331
No	584	1,96 (1,77-2,16)	49,06% (44,83-53,29)		1,26 (0,79-2,03)	0,331
Si	21	2,48 (0,93-4,03)	57,14% (35,97-78,31)		1 (referente)	
Tratamiento con CMF				0,5671		0,567
No	455	1,99 (1,77-2,23)	50,16% (45,38-54,94)		1,06 (0,86-1,32)	0,567
Si	150	1,94 (1,64-2,23)	46,92% (38,59-55,25)		1 (referente)	
Tratamiento con QT intensiva				0,0021		0,002
No	567	1,92 (1,73-2,11)	47,80% (43,51-52,09)		1,83 (1,24-2,70)	0,002
Si	38	3,16 (1,89-4,44)	71,05% (56,62-85,48)		1 (referente)	
Nº de fármacos de QT activos				0,0022		0,002
Ninguna QT activa	192	1,86 (1,34-2,37)	47,81% (40,30-55,32)		1,41 (1,07-1,85)	0,013
1 línea de QT activa	183	1,51 (1,08-1,93)	40,89% (33,34-48,44)		1,66 (1,27-2,17)	<0,0001
2 líneas de QT activa	126	1,89 (1,60-2,19)	46,86% (37,92-55,80)		1,26 (0,94-1,68)	0,122
≥ 3 líneas de QT activa	104	3,28 (2,87-3,68)	68,10% (60,20-78,00)		1 (referente)	
Recibió tto sistémico activo				<0,0001		<0,0001
Sólo QT	186	1,11 (0,97-1,24)	24,21% (17,74-30,68)		0,49 (0,31-0,76)	0,002
Sólo HT	140	2,55 (1,80-3,29)	57,88% (49,18-66,58)		0,20 (0,12-0,32)	<0,0001
QT y HT	252	3,06 (2,62-3,50)	66,14% (60,12-72,16)		0,18 (0,12-0,29)	<0,0001
Ninguno	27	0,44 (0,00-1,02)	16,80% (0,81-32,79)		1 (referente)	

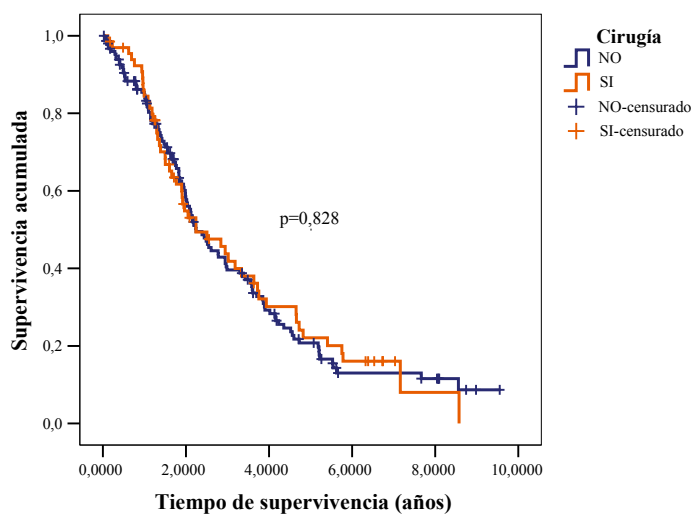
6.2.2 Análisis estratificado de la supervivencia.

Realizamos un análisis estratificado para algunas de las principales características estudiadas. En concreto destacamos por su especial relevancia clínica, en este apartado previo a la construcción del modelo predictivo de supervivencia en pacientes con CMM de inicio, la relación detectada entre la cirugía del tumor primario y la localización anatómica de la enfermedad metastásica. De acuerdo con esta estratificación, las pacientes con metástasis en piel y/o partes blandas que eran intervenidas de la mama presentaban una mejor supervivencia mediana 4,52 (IC95%; 2,63-6,41) años en ese estrato frente a las no intervenidas con 1,77 (IC95%; 1,28-2,25) años, ($p < 0,0001$), pero esta diferencia no era significativa para los demás estratos, enfermedad metastásica ósea ($p = 0,828$), metástasis pulmonares nodulares ($p = 0,104$) o metástasis viscerales ($p = 0,494$) (figura 15). Al analizar posteriormente la repercusión de la cirugía del tumor primario en el pronóstico de nuestra muestra se profundizará en el análisis estratificado de supervivencia de otras variables relevantes (ver apartado 5.3.2).

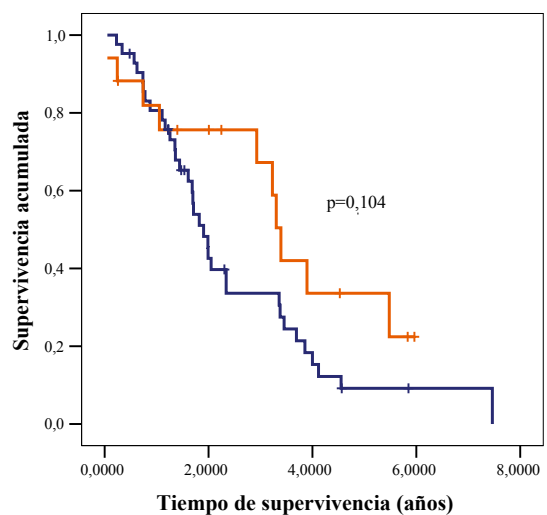
***Grupo con metástasis en piel y/o partes blandas**



***Grupo con metástasis óseas**



***Grupo con metástasis pulmonares nodulares**



***Grupo con metástasis viscerales**

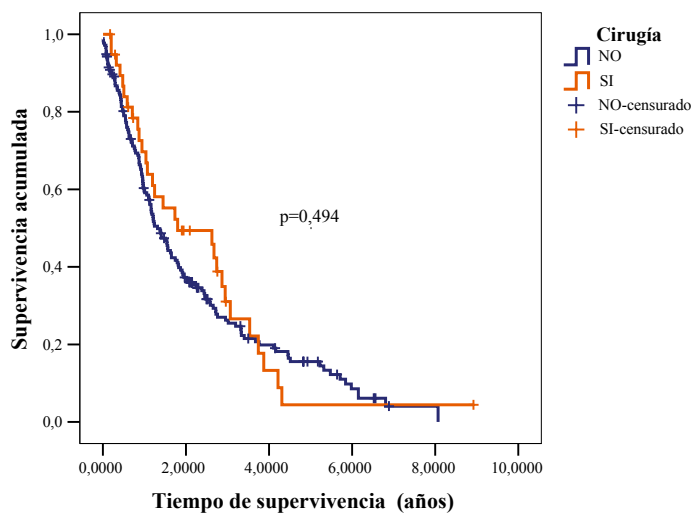


Figura 15. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tratamiento quirúrgico inicial del tumor primario estratificada por la localización de la enfermedad metastásica.

6.2.3 Análisis multivariado. Modelo predictivo de supervivencia en pacientes con CMM de inicio.

Para evaluar cuales de las variables analizadas tenían valor pronóstico en la SG consideradas conjuntamente elaboramos un modelo de regresión múltiple de Cox. Previamente seleccionamos las variables analizadas independientemente en el apartado anterior que serían consideradas para construir el modelo multivariado tal y como comentamos en los métodos estadísticos. Para ello seleccionamos aquellas que en el análisis univariado mantenían la significación estadística $p \leq 0,1$, y/o aquellas que consideramos clínicamente relevantes. Así, las variables elegidas para el análisis conjunto fueron, el estado menopáusico al diagnóstico de la enfermedad, el tamaño tumoral clínicamente evaluado categorizado según la clasificación TNM, la afectación ganglionar clínicamente evaluada según la misma clasificación, el estado de los RE, el tipo histológico, el número de órganos afectados y la localización de la afectación metastásica, el tratamiento quirúrgico y radioterápico del tumor primario, la realización de linfadenectomía axilar y finalmente la modalidad de tratamiento sistémico recibido a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Tabla 4. Modelo predictivo de supervivencia global (considerando todas las variables incluidas en el análisis multivariante) en pacientes inicialmente diagnosticadas de CMM en los proyectos de GEICAM Álamo I y II.

VARIABLE HR	(IC95%)	p-valor
Estado menopáusico al diagnóstico		0,051
Premenopáusicas	1 (referente)	
Postmenopáusicas	1,30 (1,02-1,65)	0,035
Desconocido	1,61 (0,96-2,70)	0,073
T del TNM clínico		0,163
T _x	1,22 (0,70-2,15)	0,480
T ₀₋₁	1 (referente)	
T ₂	1,44 (0,85-2,43)	0,179
T ₃	1,68 (0,97-2,90)	0,061
T ₄	1,64 (0,99-2,71)	0,056
N del TNM clínico		0,261
N _x	1,22 (0,86-1,73)	0,268
N ₀	1 (referente)	
N ₁	0,93 (0,67-1,29)	0,671
N ₂	1,06 (0,75-1,49)	0,743
N ₃	1,93 (0,88-4,24)	0,100
Receptores de estrógenos		0,221
Positivos	0,77 (0,53-1,11)	0,166
Negativos	1 (referente)	
Desconocidos	0,75 (0,54-1,05)	0,093
Tipo histológico		0,112
Ductal	1,62 (0,96-2,76)	0,073
Lobulillar	1 (referente)	
Otros	1,88 (1,03-3,41)	0,039
Desconocido	1,83 (0,79-2,41)	0,252
Localización de la enfermedad metastásica		0,042
Piel y tejidos blandos	1 (referente)	
Hueso	0,94 (0,66-1,33)	0,717
Pulmón nodular	0,92 (0,59-1,44)	0,709
Visceral	1,36 (0,97-1,90)	0,072
Número de órganos afectados		
Único	1 (referente)	
Múltiples	0,94 (0,74-1,19)	0,595
Cirugía del tumor primario		
No	1 (referente)	
Si	0,29 (0,16-0,54)	<0,0001
Linfadenectomía axilar		0,992
No	1 (referente)	
Si	1,00 (0,67-1,50)	0,982
Desconocido	1,02 (0,77-1,35)	0,899
Radioterapia del tumor primario		
No	1 (referente)	
Si	0,92 (0,56-1,50)	0,736
Recibió tto sistémico activo		<0,0001
Sólo QT	0,63 (0,38-1,02)	0,061
Sólo HT	0,21 (0,13-0,35)	<0,0001
QT y HT	0,20 (0,12-0,32)	<0,0001
Ninguno	1 (referente)	
Interacción entre la localización de la enfermedad metastásica y la cirugía		0,008
Piel y tejidos blandos*Cirugía	1 (referente)	
Hueso*Cirugía	2,83 (1,53-5,22)	0,001
Pulmón nodular*Cirugía	1,88 (0,77-4,56)	0,165
Enfermedad visceral*Cirugía	2,18 (1,14-1,18)	0,019

Al evaluar las posibles interacciones entre las variables destacó la existente entre la cirugía y la localización de la afectación metastásica de modo que este término tuvo que ser incluido en el modelo predictivo. Tras analizar los distintos modelos posibles elegimos como modelo final aquel que incluía las variables estado menopáusico ($p=0,088$), tipo histológico ($p=0,085$), localización de la afectación metastásica ($p=0,102$), cirugía del tumor primario ($p<0,0001$) y tratamiento sistémico administrado ($p<0,0001$) como las que se mantenían con valor predictivo de la SG en nuestra serie (tabla 5). Dada la clínica y estadísticamente relevante interacción entre cirugía y localización de la enfermedad metastásica ($p=0,004$), dicho término permanece también en el modelo final, quedando incluidas aquellas variables que nos permitían incluir los dos términos de la interacción (localización de la enfermedad y la cirugía) en el modelo final respetando el principio de jerarquía. Así, se incluyen tres variables cuya significación es $p>0,05$ y $p\leq 0,10$ en el modelo pero de relevancia clínica como el estado menopáusico al diagnóstico, el tipo histológico y la localización de la enfermedad.

Tabla 5. Modelo predictivo de supervivencia global definitivo en pacientes inicialmente diagnosticadas de CMM en los proyectos de GEICAM Álamo I y II.

VARIABLE HR	(IC95%)	p-valor
Estado menopáusico		0,088
Premenopáusicas	1 (referente)	
Postmenopáusicas	1,26 (1,00-1,59)	0,053
Desconocido	1,50 (0,90-2,49)	0,119
Tipo histológico		0,085
Ductal	1 (referente)	0,130
Lobulillar	1 (referente)	
Otros	1,73 (0,97-3,12)	0,065
Desconocido	1,23 (0,73-2,06)	0,437
Localización de la enfermedad metastásica		0,102
Piel y tejidos blandos	1 (referente)	
Hueso	0,95 (0,69-1,32)	0,767
Pulmón nodular	1,00 (0,65-1,53)	0,987
Visceral	1,29 (0,94-1,75)	0,111
Cirugía del tumor 1º		
No	1 (referente)	
Si	0,28 (0,17-0,47)	<0,0001
Recibió tto sistémico activo		<0,0001
Sólo QT	0,63 (0,39-1,01)	0,052
Sólo HT	0,21 (0,13-0,33)	<0,0001
QT y HT	0,20 (0,13-0,32)	<0,0001
Ninguno	1 (referente)	
Interacción entre la localización de la enfermedad metastásica y la cirugía		0,004
Piel y tejidos blandos*Cirugía	1 (referente)	
Hueso*Cirugía	2,87 (1,59-5,21)	0,001
Pulmón nodular*Cirugía	1,92 (0,81-4,55)	0,139
Enfermedad visceral*Cirugía	2,35 (1,25-4,42)	0,008

6.3 VALORACIÓN DE LA REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES INICIALMENTE DIAGNOSTICADAS DE CMM.

6.3.1 Comparación de las características de las pacientes con CMM con/sin abordaje quirúrgico del tumor primario.

Comparamos las características de las pacientes en función de si se había realizado cirugía o no como abordaje inicial del tumor primario (tabla 6). Entre ambos grupos se identificaron algunas diferencias significativas. Con respecto al grupo de pacientes sin cirugía inicial, las pacientes en las que se optó inicialmente por la intervención eran más jóvenes (pacientes de menores de 35 años 2,02% frente a 6,92% o mayores de 75 años 19,51% frente a 13,84%, $p=0.005$, en los grupos de no intervenidas frente a intervenidas quirúrgicamente) y premenopáusicas ($p<0,0001$), con menor afectación ganglionar (con una proporción de N_1 23,09% frente a 30,19%, N_2 29,38% frente a 11,95% y N_3 1,79% frente a 0%; $p<0,0001$), mayor afectación de piel partes blandas o hueso (piel y partes blandas 17,26% frente a 23,27%, hueso 33,86% frente a 41,51%, pulmón nodular 9,42% frente a 10,69% y visceral 39,46% frente a 24,53%; $p=0,007$), y con un solo órgano como única localización metastásica (47,76% vs 72,33%; $p<0,0001$).

Asimismo, como era de esperar las características del tumor primario estaban mejor determinadas en el grupo en el que se realizó cirugía con una menor proporción de desconocidos tanto en el tipo como en el grado histológico (64,57% frente a 9,43%; $p<0,0001$ para el tipo y 90,13% frente a 50,31%; $p<0,0001$ para el grado histológico de valores desconocidos respectivamente) o la determinación de RE (83,40% frente a 45,91%; $p<0,0001$). Existían así diferencias entre ambos grupos en cuanto a la proporción de valores determinados del tipo o grado histológicos y a la positividad de los RE, siendo en las pacientes operadas mayor el número de tumores hormonodependientes (8,50% frente a 30,19% receptores positivos, $p<0,0001$).

En cuanto a los tratamientos recibidos es destacable que existían diferencias con un mayor tratamiento con antraciclinas o quimioterapia intensiva en diferentes líneas a lo largo de la enfermedad en la pacientes intervenidas de inicio, que asimismo recibieron un mayor número de fármacos quimioterápicos activos (no habían recibido ninguna quimioterapia el 34,30% de las pacientes no operadas frente al 24,53% de las intervenidas y en los grupos de dos y de tres o más líneas de quimioterapia activa era igualmente mayor la proporción de las pacientes en el grupo de cirugía con unos valores de 16,38% frente 33,33% y 16,59% frente a 18,87% respectivamente). La respuesta a primera línea de tratamiento era otro aspecto en el que las muestras eran distintas (con una proporción de respuestas completas de 3,59% frente a 18,24%, de respuesta parcial 34,98% frente a 27,04%, de enfermedad estable 17,04% frente a 11,95%, enfermedad progresiva 27,35% frente a 25,16% o no evaluables o desconocidas de 17,04% frente a 17,61%, $p<0,0001$).

Sin embargo, ambos grupos no eran estadísticamente diferentes en cuanto a la existencia de enfermedad exclusivamente locorregional, el tipo y número de líneas de hormonoterapia activa recibidas o la variable resumen de los tratamientos sistémicos empleados.

Tabla 6. Comparación de las características de las pacientes con cáncer de mama metastático de inicio en función del abordaje quirúrgico inicial de la enfermedad.

VARIABLE	NO CIRUGÍA n (%)	CIRUGÍA n (%)	p-valor
TOTAL	446	159	
Edad al diagnóstico			0,005
Menor 35 años	9 (2,02%)	11 (6,92%)	
De 36 a 50 años	85 (19,06%)	43 (27,04%)	
De 51 a 75 años	264 (59,19%)	82 (51,57%)	
Mayor de 75 años	87 (19,51%)	22 (13,84%)	
Desconocido	1 (0,22%)	1 (0,63%)	
Estado menopáusico al diagnóstico			<0,0001
Premenopáusicas	80 (17,94%)	53 (33,33%)	
Postmenopáusicas	350 (78,47%)	102 (64,15%)	
Desconocido	16 (3,59%)	4 (2,52%)	
T del TNM clínico			<0,0001
T ₀₋₁	3 (5,16%)	7 (4,40%)	
T ₂	57 (12,78%)	36 (22,64%)	
T ₃	50 (11,21%)	21 (13,21%)	
T ₄	218 (48,88%)	46 (28,93%)	
T _x	98 (21,98%)	49 (30,82%)	

VARIABLE	NO CIRUGÍA n (%)	CIRUGÍA n (%)	p-valor
N del TNM clínico			<0,0001
N ₀	73 (16,37%)	26 (16,35%)	
N ₁	103 (23,09%)	48 (30,19%)	
N ₂	131 (29,38%)	19 (11,95%)	
N ₃	8 (1,79%)	0 (0%)	
N _x	131 (29,37%)	66 (41,51%)	
Localización de la enfermedad metastásica			0,007
Piel y tejidos blandos	77 (17,26%)	37 (23,27%)	
Hueso	151 (33,86%)	66 (41,51%)	
Pulmón nodular	42 (9,42%)	17 (10,69%)	
Visceral	176 (39,46%)	39 (24,53%)	
Número de órganos afectados			<0,0001
Único órgano	213 (47,76%)	115 (72,33%)	
Múltiples órganos	233 (52,24%)	44 (27,67%)	
Tipo histológico			<0,0001
Ductal	106 (23,77%)	119 (74,85%)	
Lobulillar	15 (3,36%)	9 (5,66%)	
Otros	37 (8,30%)	16 (10,06%)	
Desconocido	288 (64,57%)	15 (9,43%)	
Grado histológico			<0,0001
Grado I	5 (1,12%)	6 (3,77%)	
Grado II	20 (4,48%)	40 (25,16%)	
Grado III	19 (4,26%)	33 (20,76%)	
Desconocido	402 (90,14%)	80 (50,31%)	
Receptores de estrógenos			<0,0001
Positivos	38 (8,52%)	48 (30,19%)	
Negativos	36 (8,07%)	38 (23,90%)	
Desconocidos	372 (83,41%)	73 (45,91%)	
Linfadenectomía axilar			<0,0001
No	312 (69,95%)	44 (27,67%)	
Si	12 (2,69%)	115 (72,33%)	
Desconocido	122 (27,36%)	0 (0%)	
Radioterapia del tumor primario			<0,0001
No	440 (98,65%)	131 (82,39%)	
Si	6 (1,35%)	28 (17,61%)	
Respuesta a primera línea			<0,0001
Respuesta completa	16 (3,59%)	29 (18,24%)	
Respuesta parcial	156 (34,98%)	43 (27,04%)	
Enfermedad estable	76 (17,04%)	19 (11,95%)	
Enfermedad progresiva	122 (27,35%)	40 (25,16%)	
No evaluable o desconocida	76 (17,04%)	28 (17,61%)	
Tratamiento con antiestrógenos			0,120
Si	270 (60,54%)	85 (53,46%)	
No	176 (39,46%)	74 (46,54%)	
Tratamiento con IA			0,925
Si	91 (20,40%)	33 (20,75%)	
No	355 (79,60%)	126 (79,25%)	
Tratamiento con castración			1,00†
Si	2 (0,45%)	1 (0,63%)	
No	444 (99,55%)	158 (99,37%)	
Tratamiento con progestágenos			0,264
Si	85 (19,06%)	24 (15,09%)	
No	361 (80,94%)	135 (84,91%)	
Nº de fármacos de HT activos			0,721
Ninguna HT activa	154 (34,53%)	60 (37,73%)	
1 línea de HT	168 (37,67%)	59 (37,11%)	
≥ 2 líneas de HT	124 (27,80%)	40 (25,16%)	
Tratamiento con antraciclinas			0,001
Si	215 (48,21%)	102 (64,15%)	
No	231 (51,79%)	57 (35,85%)	
Tratamiento con taxanos			0,096
Si	82 (18,39%)	39 (24,53%)	
No	364 (81,61%)	120 (75,47%)	

VARIABLE	NO CIRUGÍA n (%)	CIRUGÍA n (%)	p-valor
Tratamiento con alcaloides de la vinca			0,536
Si	96 (21,52%)	38 (23,90%)	
No	350 (78,48%)	121 (76,10%)	
Tratamiento con capecitabina			0,006
Si	3 (0,67%)	6 (3,77%)	
No	443 (99,33%)	153 (96,23%)	
Tratamiento con gemcitabina			0,076
Si	19 (4,26%)	2 (1,26%)	
No	427 (95,74%)	157 (98,74%)	
Tratamiento con CMF			0,736
Si	109 (24,44%)	41 (%)	
No	337 (75,56%)	118 (%)	
Tratamiento con QT intensiva			<0,0001
Si	14 (%)	24 (15,09%)	
No	432 (%)	135 (84,91%)	
Nº de fármacos de QT activos			<0,0001
Ninguna QT activa	153 (34,30%)	39 (24,53%)	
1 línea de QT activa	146 (32,74%)	37 (23,27%)	
2 líneas de QT activa	73 (16,37%)	53 (33,33%)	
≥ 3 líneas de QT activa	74 (16,59%)	30 (18,87%)	
Recibió tto sistémico			0,059
Sólo QT	131 (29,37%)	55 (34,59%)	
Sólo HT	114 (25,56%)	26 (16,35%)	
QT y HT	179 (40,14%)	73 (45,91%)	
Ninguno	22 (4,93%)	5 (3,15%)	
Situación actual de la paciente			0,067
Viva sin tumor	6 (1,34%)	9 (5,66%)	
Viva con tumor	37 (8,30%)	17 (10,69%)	
Muerta sin tumor	2 (0,45%)	2 (1,26%)	
Muerta con tumor	341 (76,46%)	109 (68,55%)	
Muerta por toxicidad	3 (0,67%)	1 (0,63%)	
Pérdida en el seguimiento	57 (12,78%)	21 (13,21%)	

6.3.2 Análisis e stratificado para las pa cientes co n CMM con/sin abord aje quirúrg ico del tumor primario.

6.3.2.1 Análisis estratificado de la supervivencia.

Realizamos un análisis estratificado de la supervivencia para alguna de las principales características estudiadas en nuestra muestra con el objeto de analizar el efecto diferencial de la intervención quirúrgica del tumor primario en las distintas categorías de cada una de dichas variables partiendo de la comparación inicial entre pacientes intervenidas o no del tumor primario (figura 16). Así resultaron de especial interés por su potencial relevancia clínica la existencia de diferencias significativas en el grupo de pacientes postmenopaúsicas ($p=0,002$), donde las pacientes que se intervinieron del tumor primario tenían una mediana de supervivencia de 3,05 (IC95%; 2,46-3,65)

años frente a los 1,83 (IC95%; 1,64-2,02) años de las pacientes postmenopáusicas no operadas, pero no fueron significativas en el de premenopáusicas ($p\text{-log rank}=0,187$), ni en el grupo con estado menopáusico desconocido ($p\text{-log rank}=0,253$) (figura 17).

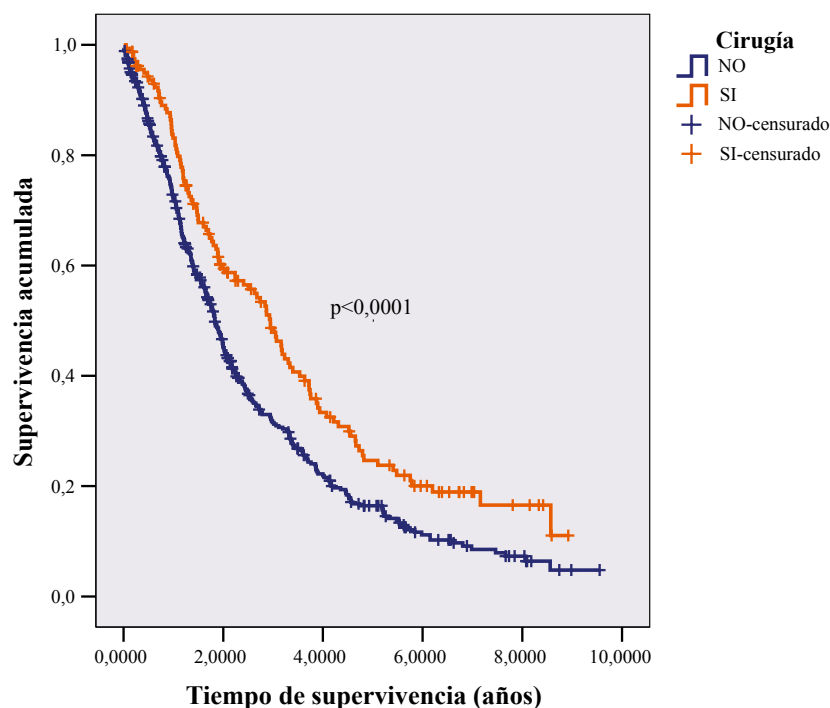
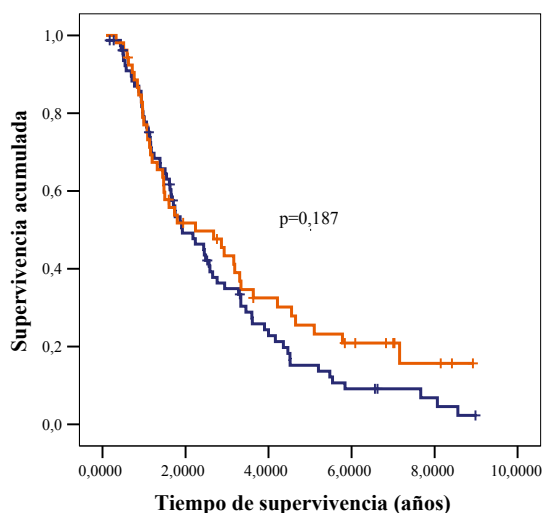


Figura 16. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según la intervención quirúrgica del tumor primario.

***Grupo de pacientes premenopáusicas**



***Grupo de pacientes postmenopáusicas**

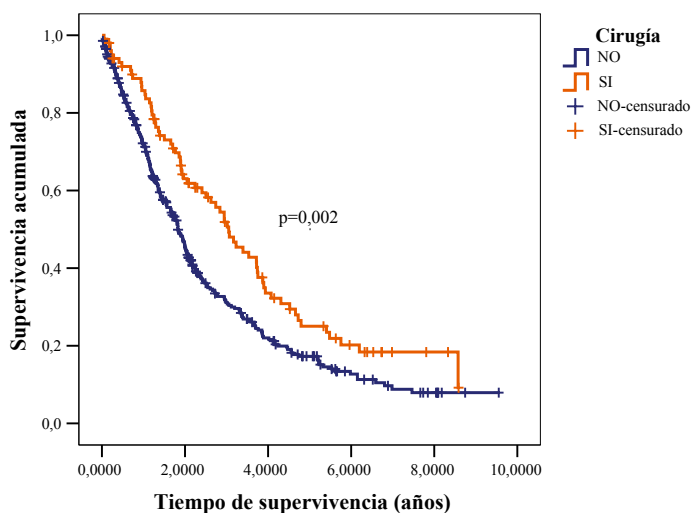


Figura 17. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tratamiento quirúrgico inicial del tumor primario estratificada por el estado menopáusico.

Estratificando por la expresión de RE, las pacientes intervenidas con receptores negativos tenían una mediana de supervivencia de 1,89 (IC95%; 1,09-2,69) años mayor que para aquellas que no eran operadas con 1,44 (IC95%; 0,91-1,97) años ($p=0,025$). Sin embargo en el caso del grupo de pacientes con receptores positivos o desconocidos la diferencia entre cirugía o no, no alcanzaba la significación estadística ($p=0,085$ y $p=0,053$ respectivamente) (figura 18). Hay que recordar en este momento la importante relación entre la localización de la enfermedad metastásica y la cirugía detectada en el apartado anterior (figura 15).

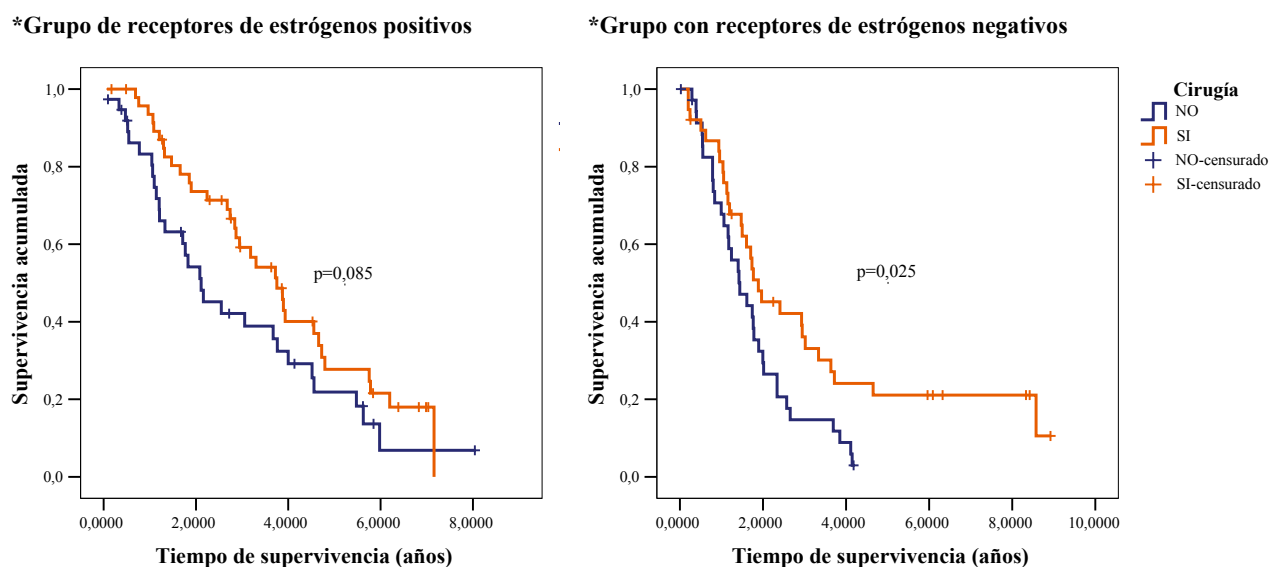
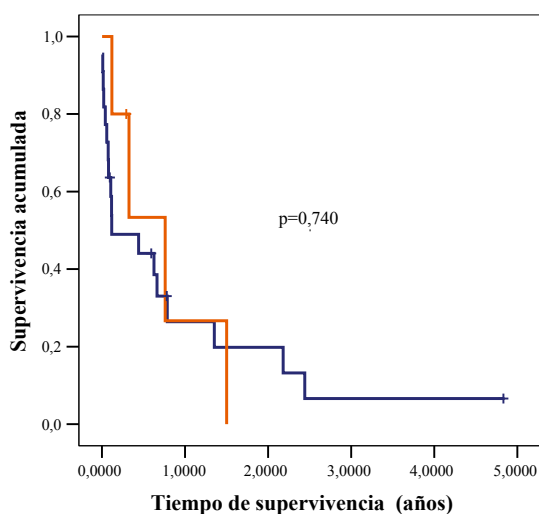


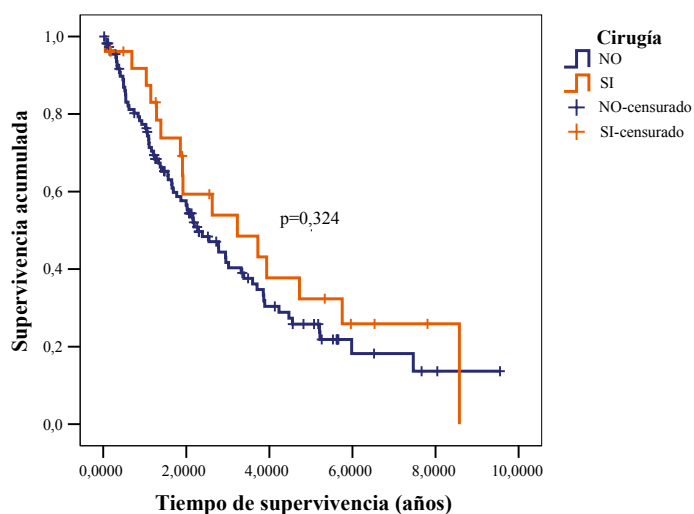
Figura 18. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tratamiento quirúrgico inicial del tumor primario estratificada por el estado de los receptores hormonales.

Analizamos también las diferencias en los distintos estratos definidos por el tratamiento sistémico recibido, de modo que entre las pacientes que recibieron tratamiento exclusivamente con quimioterapia existían diferencias significativas en cuanto a la mediana de supervivencia del subgrupo con cirugía del primario, 1,50 (IC95%; 0,90-2,10) años, frente a las que no realizaron esta modalidad de tratamiento local con 0,97 (IC95%; 0,84-1,10) años ($p \leq 0,0001$). En el grupo de pacientes que recibieron ambas modalidades de tratamiento sistémico, es decir quimio y hormonoterapia, se advierte una tendencia también a una mejor supervivencia entre las operadas del tumor primario pero no alcanza la significación estadística en este caso ($p = 0,064$) (figura 19).

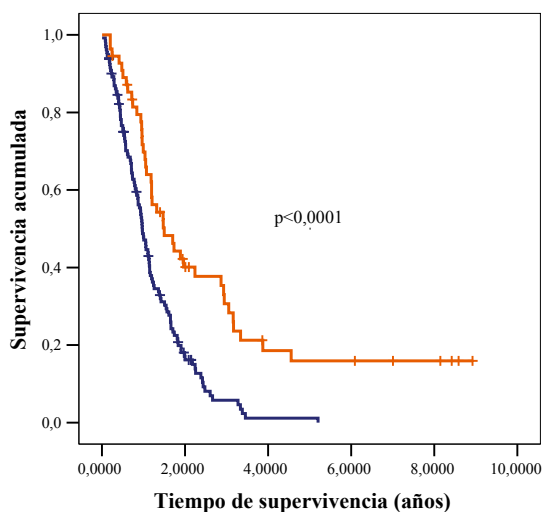
***Grupo que no recibió ningún tratamiento sistémico**



***Grupo de tratamiento sistémico con hormonoterapia**



***Grupo de tratamiento sistémico con quimioterapia**



***Grupo de tratamiento sistémico con quimio y hormonoterapia**

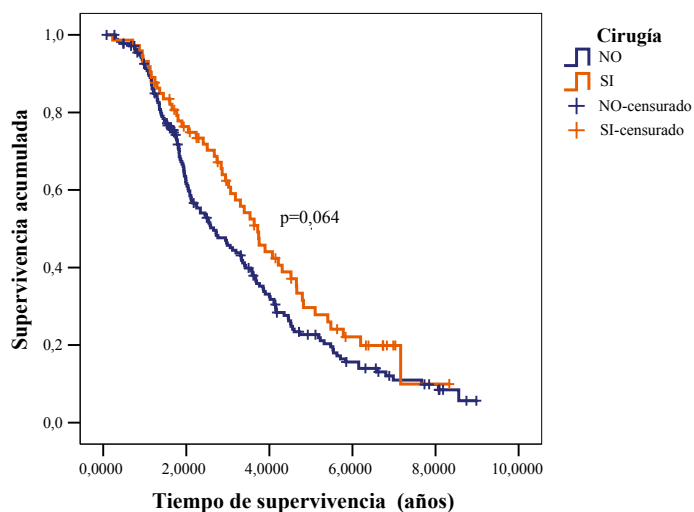


Figura 19. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tratamiento quirúrgico inicial del tumor primario estratificada por tratamiento sistémico empleado a lo largo de la evolución de la enfermedad.

6.3.2.2 Modelo multivariado explicativo de cirugía en función de la localización de la enfermedad metastásica.

Se realizó un análisis multivariado estratificando en función de la localización metastásica de la enfermedad, partiendo también de las evidencias previamente publicadas en la literatura¹⁷⁹ y de acuerdo con los datos del análisis estratificado obtenidos en el apartado

anterior. A través de él se llegó a la conclusión de que el efecto de la cirugía del tumor primario en la SG, se mantiene en el grupo en el que la afectación metastásica se circunscribe a la piel y partes blandas con un HR ajustado de 0,303 (IC95%; 0,185-0,496) con $p<0,0001$ frente a la afectación en hueso ($p=0,596$), nódulos pulmonares ($p=0,177$) y vísceras ($p=0,117$), en que los que el impacto en la supervivencia de la cirugía no resultó estadísticamente significativo (tabla 7).

Tabla 7. Efecto ajustado de la cirugía del tumor primario sobre la mortalidad por cáncer de mama en función de la localización de las metástasis. El HR de cirugía está ajustado por estado menopáusico, localización de las metástasis y tratamiento sistémico recibido durante la enfermedad.

CARACTERÍSTICA	N	(%)	HR cirugía ajustado (IC95%)	p-valor
Metástasis en piel y partes blandas	114			
No cirugía	77	(67,5%)	1 (referente)	
Cirugía	37	(32,5%)	0,303 (0,185-0,496)	<0,0001
Metástasis óseas	217			
No cirugía	151	(69,6%)	1 (referente)	
Cirugía	66	(30,4%)	0,913 (0,652-1,279)	0,596
Metástasis nodulares pulmonares	59			
No cirugía	42	(71,2%)	1 (referente)	
Cirugía	17	(28,8%)	0,614 (0,303-1,246)	0,177
Metástasis viscerales	215			
No cirugía	176	(81,9%)	1 (referente)	
Cirugía	39	(18,1%)	0,722 (0,480-1,085)	0,117

En nuestro análisis de la repercusión que la cirugía del tumor primario tiene sobre la SG de las pacientes con CMM de inicio empleamos varias estrategias de modelado estadístico que nos ayudaran a determinar cual era el modelo que mejor describía la relación entre cirugía y riesgo de muerte en esta población, apoyados en el estudio de Gnerlich *et al*¹⁸⁰.

En primer lugar se construyó el modelo estándar incluyendo junto con la cirugía del tumor primario aquellas variables que podían actuar como potenciales factores de confusión: el estado menopáusico al diagnóstico, los órganos de afectación metastásica, la interacción de los órganos de afectación con la cirugía del tumor primario y el tratamiento sistémico recibido

a lo largo de la enfermedad. Este primer modelo se realizó considerando la categoría desconocida en cada una de las variables y por lo tanto incluía las 605 pacientes analizadas de la muestra, así el HR de la cirugía del tumor primario era de 0,303 (IC95%; 0,185-0,496) con una significación estadística $p < 0,0001$, cuando la localización de las metástasis es la piel y partes blandas (tabla 8). Siguiendo el mismo razonamiento pero en este caso excluyendo las pacientes con categoría desconocida para alguna de las variables conseguimos un modelo sobre un total de 154 pacientes de la muestra en el que las variables contenidas en el modelo final de Cox explicativo de la cirugía son: el estado menopáusico al diagnóstico, el tamaño tumoral, el estado de los RE, los órganos de afectación metastásica, la interacción existente entre los órganos de afectación metastásica y la cirugía del tumor primario y el tratamiento sistémico recibido para la enfermedad. En este modelo estándar sin desconocidos el valor del HR de cirugía es igualmente significativo ($p < 0,0001$) pero el valor es ahora de 0,177 (IC95%; 0,069-0,454) para las metástasis en partes blandas.

6.3.2.3 Modelo multivariado explicativo de cirugía considerando el *Propensity Score*.

En nuestro análisis de la repercusión que la cirugía del tumor primario tiene sobre la SG de las pacientes con CMM de inicio empleamos varias estrategias de modelado estadístico que nos ayudaran a determinar cual era el modelo que mejor describía la relación entre cirugía y riesgo de muerte en esta población¹⁸⁰.

Puesto que es posible que existiera una asociación *a priori* entre las características de cada paciente y la probabilidad de ser intervenida del tumor primario, siguiendo el modelo que Gnerlich *et al*¹⁸⁰ aplicaron en su estudio retrospectivo de la base de datos del SEER, consideramos la aplicación del concepto del *Propensity Score* en nuestro análisis. Creamos una covariable que incluimos en el modelo de regresión de Cox denominada *Propensity Score*. Se construye a partir de un modelo de regresión logística en el que la variable dependiente era

la cirugía del tumor primario y las independientes eran la localización de la enfermedad metastásica, el estado de receptores de estrógenos, el tamaño T de la clasificación TNM, el año de diagnóstico y el número de órganos afectados. Al evaluar la linealidad de la variable *Propensity Score* vemos que cumple el supuesto de linealidad y por tanto nos aporta más información como variable continua.

Incluyendo esta variable tanto en el modelo inicial con como sin categoría desconocida vimos como el valor del HR de cirugía era de 0,293 (IC95%; 0,176-0,488) con $p < 0,0001$ y 0,164 (IC95%; 0,056-0,481) con $p = 0,001$ respectivamente (tabla 8).

A pesar de las distintas covariables que quedan en el modelo final multivariante en cada uno de los casos, apreciamos que la inclusión del *Propensity Score* no modifica notoriamente el valor de HR multiajustado con y sin desconocidos respectivamente. Esto hace nuestros resultados más consistentes, eligiendo el modelo más conservador de todos los obtenidos, es decir, el modelo estándar sobre 605 pacientes incluyendo la categoría desconocidos según el cual las mujeres del grupo de cirugía tenían un 69,7% menos probabilidad de morir en el periodo de estudio que las no intervenidas tras ajustar por las covariables relevantes.

Tabla 8. Tabla comparativa de los distintos modelos explicativos multivariados para la variable cirugía del tumor primario en pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM. Los HR se refieren a la categoría de metástasis localizadas en piel y/o partes blandas.

MODELO VARIABLES		HR ajustado (IC95%)	p- valor
Modelo univariante	Cirugía	0,676 (0,546-0,837)	<0,0001
Modelo multivariante estándar incluyendo categoría desconocidos (n=605)	Cirugía, estado menopáusico al diagnóstico, órganos de afectación metastásica, interacción Organos*Cirugía y tratamiento sistémico.	0,303 (0,185-0,496)	<0,0001
Modelo multivariante incluyendo desconocidos + <i>Propensity Score</i> (n=605)	Cirugía, estado menopáusico al diagnóstico, órganos de afectación metastásica, tratamiento sistémico, interacción Organos*Cirugía y <i>Propensity Score</i>	0,293 (0,176-0,488)	<0,0001
Modelo multivariante excluyendo desconocidos (n=154)	Cirugía, estado menopáusico al diagnóstico, tamaño tumoral (T del TNM), RE, órganos de afectación metastásica, tratamiento sistémico e interacción Organos*Cirugía.	0,177 (0,069-0,454)	<0,0001
Modelo multivariante excluyendo desconocidos + <i>Propensity Score</i> (n=154)	Cirugía, linfadenectomía, estado menopáusico al diagnóstico, tamaño tumoral (T del TNM), RE, órganos de afectación metastásica, n° de órganos afectados tratamiento con radioterapia, tratamiento sistémico, interacción Organos*Cirugía y <i>Propensity Score</i>	0,164 (0,056-0,481)	0,001

6.4 COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES LARGAS SUPERVIVIENTES FRENTE AL RESTO DE LA MUESTRA ÁLAMO I Y II DE PACIENTES INICIALMENTE DIAGNOSTICADAS DE CMM. BÚSQUEDA DE FACTORES PRONÓSTICOS DE LARGA SUPERVIVENCIA.

6.4.1 Análisis descriptivo y comparación de las características de las pacientes con larga supervivencia frente al resto de la población diagnosticada inicialmente de CMM.

Dividimos la muestra tomando como criterio de larga supervivencia de las pacientes los cinco años, para aproximarnos a las características del subgrupo de pacientes que presentan una evolución favorable de la enfermedad. La prevalencia de LS en esta muestra es del 12% (74/605), (tabla 9). Si entre ellas nos fijamos en las que permanecen libres de enfermedad a 5 años el porcentaje se reduce considerablemente hasta un 2,48% cuyas características se recogen en la tabla 10.

Las diferencias más significativas entre ambos grupos desde un punto de vista univariado se encuentran en variables relativas a la localización de la enfermedad metastásica o a los tratamientos recibidos a lo largo de la enfermedad. En el grupo de largas supervivientes las pacientes tienen mayoritariamente afectación en hueso (43,24%) o piel y partes blandas (28,38%) frente a la afectación visceral en el caso del grupo que vive menos de 5 años (37,48%), $p=0,012$. Hay diferencias en cuanto al abordaje local del tumor primario en ambos grupos pues el porcentaje de pacientes intervenidas quirúrgicamente en el grupo de LS es del 37,84% frente al 24,67% del resto de la muestra, $p=0,016$. En términos de respuesta, las pacientes con LS presentan mayoritariamente respuesta objetiva a la primera línea de tratamiento (respuesta completa 27,03 % y respuesta parcial 36,49%) frente a 4,71% de respuestas completas y el 32,39% de respuestas parciales en el resto, $p<0,0001$. En cuanto al

tratamiento sistémico con hormonoterapia existen diferencias relevantes en tres de las variables, la proporción de pacientes tratadas con antiestrógenos (82,43% entre las LS frente a 55,37% en el resto de la muestra, $p<0,0001$), la proporción de pacientes tratadas con IA (62,16% entre las LS frente a 14,69% en el resto de la muestra, $p<0,0001$) y en el número de fármacos de hormonoterapia activos recibidos en la evolución de la enfermedad (recibiendo más fármacos activos en el caso de las LS, así reciben 2 o más fármacos activos un 60,81% de las pacientes en el grupo de LS frente al 22,41% en las no LS). Sin embargo, la única modalidad dentro del tratamiento sistémico con quimioterapia en la que difieren ambos grupos es en la quimioterapia intensiva (13,51% tratadas en el grupo de largas supervivientes frente al 5,27% en el resto de la muestra, $p=0,006$). Si se considera globalmente el tratamiento sistémico recibido la combinación de hormono y quimioterapia es la modalidad predominante en el grupo de LS con un 62,16% frente a la hormonoterapia sola 28,38% o la quimioterapia sola 9,46% que en el grupo de pacientes con supervivencia menor de 5 años se distribuye en 38,79% para la combinación, 22,41% y 33,71% para la hormona y quimioterapia como estrategia única respectivamente, $p<0,0001$.

En cuanto a las características demográficas, histológicas o con respecto al resto de aspectos del tratamiento no se encontraron diferencias significativas para los dos grupos seleccionados.

Tabla 9. Comparación de las características de las pacientes con cáncer de mama metastático de inicio en función de la supervivencia a 5 años.

VARIABLE	No Largas Supervivientes (menos de 5 años) n (%)	Largas Supervivientes (igual o más de 5 años) n (%)	p-valor
TOTAL	531	74	
Edad al diagnóstico			0,786
Menor 35 años	17 (3,20%)	3 (4,05%)	
De 36 a 50 años	109 (20,53%)	19 (25,68%)	
De 51 a 75 años	306 (57,63%)	40 (54,05%)	
Mayor de 75 años	97 (18,26%)	12 (16,22%)	
Desconocido	2 (0,38%)	0 (0%)	
Estado menopáusico al diagnóstico			0,235
Premenopáusicas	112 (21,09%)	21 (28,38%)	
Postmenopáusicas	400 (75,33%)	52 (70,27%)	
Desconocido	19 (3,58%)	1 (1,35%)	
Estadio clínico al diagnóstico			0,167
Estadio 0	1 (0,19%)	1 (1,35%)	
Estadio I	3 (0,56%)	2 (2,70%)	
Estadio II	12 (2,26%)	3 (4,05%)	
Estadio III	16 (3,01%)	1 (1,35%)	
Estadio IV	414 (77,97%)	60 (81,09%)	
Estadio desconocido	85 (16,01%)	7 (9,46%)	
T del TNM clínico			0,377
T ₀₋₁	2 (4,33%)	1 (9,46%)	
T ₂	79 (14,88%)	14 (18,92%)	
T ₃	61 (11,49%)	10 (13,51%)	
T ₄	235 (44,26%)	29 (39,19%)	
T _x	133 (25,05%)	14 (18,92%)	
N del TNM clínico			0,212
N ₀	86 (16,19%)	13 (17,57%)	
N ₁	127 (23,92%)	24 (32,43%)	
N ₂	131 (24,67%)	19 (25,68%)	
N ₃	8 (1,51%)	0 (0%)	
N _x	179 (33,71%)	18 (24,32%)	
Localización de la enfermedad metastásica			0,012
Piel y tejidos blandos	93 (17,51%)	21 (28,38%)	
Hueso	185 (34,84%)	32 (43,24%)	
Pulmón nodular	54 (10,17%)	5 (6,76%)	
Visceral	199 (37,48%)	16 (21,62%)	
Número de órganos afectados			0,224
Único órgano	283 (53,30%)	45 (60,81%)	
Múltiples órganos	248 (46,70%)	29 (39,19%)	
Tipo histológico			0,104
Ductal	198 (37,29%)	27 (36,49%)	
Lobulillar	17 (3,20%)	7 (9,46%)	
Otros	49 (9,23%)	4 (5,40%)	
Desconocido	267 (50,28%)	36 (48,65%)	
Grado histológico			0,905
Grado I	10 (1,88%)	1 (1,35%)	
Grado II	53 (9,98%)	7 (9,46%)	
Grado III	47 (8,85%)	5 (6,76%)	
Desconocido	421 (79,29%)	61 (82,43%)	
Receptores de estrógenos			0,266
Positivos	71 (13,37%)	15 (20,27%)	
Negativos	67 (12,62%)	7 (9,46%)	
Desconocidos	393 (74,01%)	52 (70,27%)	
Cirugía			0,016
No	400 (75,33%)	46 (62,16%)	
Si	131 (24,67%)	28 (37,84%)	

VARIABLE	No Largas Supervivientes (menos de 5 años) n (%)	Largas Supervivientes (igual o más de 5 años) n (%)	p-valor
Tipo de cirugía del tumor primario			0,049
No	400 (75,33%)	46 (62,16%)	
Tratamiento radical	111 (20,90%)	22 (29,73%)	
Tratamiento no radical o desconocido	20 (3,77%)	6 (8,11%)	
Linfadenectomía axilar			0,056
No	321 (60,45%)	35 (47,30%)	
Si	104 (19,59%)	23 (31,08%)	
Desconocido	106 (19,96%)	16 (21,62%)	
Radioterapia del tumor primario			0,321
No	503 (94,73%)	68 (91,89%)	
Si	28 (5,27%)	6 (8,11%)	
Respuesta a primera línea			<0,0001
Respuesta completa	25 (4,71%)	20 (27,03%)	
Respuesta parcial	172 (32,39%)	27 (36,49%)	
Enfermedad estable	84 (15,82%)	11 (14,86%)	
Enfermedad progresiva	154 (29,00%)	8 (10,81%)	
No evaluable o desconocida	96 (18,08%)	8 (10,81%)	
Tratamiento con antiestrógenos			<0,0001
Si	294 (55,37%)	61 (82,43%)	
No	237 (44,63%)	13 (17,57%)	
Tratamiento con IA			<0,0001
Si	78 (14,69%)	46 (62,16%)	
No	453 (85,31%)	28 (37,84%)	
Tratamiento con castración			0,324†
Si	2 (0,38%)	1 (1,35%)	
No	529 (99,62%)	73 (98,65%)	
Tratamiento con progestágenos			0,389
Si	93 (17,51%)	16 (21,62%)	
No	438 (82,49%)	58 (78,38%)	
N0 de fármacos de HT activos			<0,0001
Ninguna HT activa	207 (38,98%)	7 (9,46%)	
1 línea de HT	205 (38,61%)	22 (29,73%)	
≥ 2 líneas de HT	119 (22,41%)	45 (60,81%)	
Tratamiento con antraciclinas			0,423
Si	275 (51,79%)	42 (56,76%)	
No	256 (48,21%)	32 (43,24%)	
Tratamiento con taxanos			0,321
Si	103 (19,40%)	18 (24,32%)	
No	428 (80,60%)	56 (75,68%)	
Tratamiento con alcaloides de la vinca			0,435
Si	115 (21,66%)	19 (25,68%)	
No	416 (78,34%)	55 (74,32%)	
Tratamiento con capecitabina			0,052
Si	6 (1,13%)	3 (4,05%)	
No	525 (98,87%)	71 (95,95%)	
Tratamiento con gemcitabina			0,190
Si	16 (3,01%)	5 (6,76%)	
No	515 (96,99%)	69 (93,24%)	
Tratamiento con CMF			0,294
Si	128 (24,11%)	22 (29,73%)	
No	403 (75,89%)	52 (70,27%)	
Tratamiento con QT intensiva			0,006
Si	28 (5,27%)	10 (13,51%)	
No	503 (94,73%)	64 (86,49%)	
N0 de fármacos de QT activos			0,212
Ninguna QT activa	171 (32,20%)	21 (28,38%)	
1 línea de QT activa	165 (31,07%)	18 (24,32%)	
2 líneas de QT activa	110 (20,72%)	16 (21,62%)	
≥ 3 líneas de QT activa	85 (16,01%)	19 (25,68%)	

VARIABLE	No Largas Supervivientes (menos de 5 años) n (%)	Largas Supervivientes (igual o más de 5 años) n (%)	p-valor
Recibió tto sistémico			<0,0001
Sólo QT	179 (33,71%)	7 (9,46%)	
Sólo HT	119 (22,41%)	21 (28,38%)	
QT y HT	206 (38,80%)	46 (62,16%)	
Ninguno	27 (5,08%)	0 (0%)	
Situación actual de la paciente			<0,0001
Viva sin tumor	0 (0%)	15 (20,27%)	
Viva con tumor	29 (5,46%)	25 (33,79%)	
Muerta sin tumor	4 (0,75%)	0 (0%)	
Muerta con tumor	420 (79,10%)	30 (40,54%)	
Muerta por toxicidad	3 (0,57%)	1 (1,35%)	
Pérdida en el seguimiento	75 (14,12%)	3 (4,05%)	

Tabla 10. Características del subgrupo de pacientes libres de enfermedad entre aquellas cuya supervivencia es igual o mayor de 5 años. Descripción de las características del subgrupo que permanece libre de enfermedad a largo plazo.

VARIABLE	LS libres de enfermedad
TOTAL	15
Mediana edad al diagnóstico (años)	55,73 (30-77)
Estado menopáusico al diagnóstico	
Premenopáusicas	7 (46,7%)
Postmenopáusicas	8 (53,3%)
T del TNM clínico	
T ₂	5 (33,3%)
T ₃	3 (20,0%)
T ₄	5 (33,3%)
T _x	2 (13,3%)
N del TNM clínico	
N ₀	2 (13,3%)
N ₁	8 (53,3%)
N ₂	4 (26,7%)
N _x	1 (6,7%)
Localización de la enfermedad metastásica	
Piel y tejidos blandos	10 (66,7%)
Hueso	3 (20,0%)
Pulmón nodular	2 (13,3%)
Número de órganos afectados	
Único órgano	10 (66,7%)
Múltiples órganos	5 (33,3%)
Tipo histológico	
Ductal	6 (40,0%)
Lobulillar	2 (13,3%)
Otros	2 (13,3%)
Desconocido	5 (33,3%)
Grado histológico	
Grado II	3 (20,0%)
Grado III	1 (6,7%)
Desconocido	11 (73,3%)
Receptores de estrógenos	
Positivos	4 (26,7%)
Negativos	3 (20,0%)
Desconocidos	8 (53,3%)
Cirugía	
No	6 (40%)
Si	9 (60%)
Linfadenectomía axilar	
No	4 (26,7%)
Si	8 (53,3%)
Desconocido	3 (20,0%)
Radioterapia del tumor primario	
No	12 (80,0%)
Si	3 (20,0%)
Recibió tto sistémico	
Sólo QT	4 (26,7%)
Sólo HT	2 (13,3%)
QT y HT	9 (60,0%)

6.4.2 Modelo de Regresión logística de larga supervivencia en pacientes inicialmente diagnosticadas de CMM.

En la construcción del modelo multivariante, la variable dependiente es la LS definida como aquella supervivencia mayor o igual a 5 años (dicotómica en este caso) y las variables independientes consideradas fueron aquellas que en el análisis univariado tenían $p < 0,10$ y las que consideramos clínicamente relevantes, es decir, el estado menopaúsico al diagnóstico, la cirugía del tumor primario, la linfadenectomía axilar, el tipo histológico, el número de órganos afectados por metástasis, la localización de la enfermedad metastásica, y el tratamiento sistémico recibido a lo largo de la enfermedad (escogiendo esta variable en lugar de las variables mencionadas en el apartado anterior que consideraban cada una de las modalidades de tratamiento sistémico por separado).

El modelo final obtenido incluye el estado menopaúsico al diagnóstico, el tipo histológico, el número de órganos afectados, la localización de la enfermedad, la cirugía del tumor primario y el tratamiento sistémico recibido a lo largo de la evolución de la enfermedad (tabla 11). Buscamos definir con él, el perfil de mujeres con mayor probabilidad de obtener LS y nos decantamos por este modelo entre las distintas combinaciones posibles en virtud de su poder de clasificación (tabla 12). Con el modelo seleccionado tenemos una sensibilidad del 73,0% lo cual nos permite clasificar correctamente a cuantas más mujeres con probabilidades de ser LS y es la mejor de las obtenidas entre las distintas combinaciones posibles, con una especificidad del 61,4%.

Tabla 11. Modelo de regresión logística para larga supervivencia (>_5 años) e n pacientes diagnosticadas de CMM de inicio incluidas en los proyectos Álamo I y II.

VARIABLE OR	(IC95%)	p-valor
Estado menopáusico		0,088
Premenopáusicas	1 (referente)	
Postmenopáusicas	0,49 (0,26-0,95)	0,034
Desconocido	0,31 (0,04-2,62)	0,282
Tipo histológico		0,023
Ductal	0,20 (0,07-0,59)	0,004
Lobulillar	1 (referente)	
Otros	0,16 (0,04-0,70)	0,015
Desconocido	0,35 (0,12-1,02)	0,055
Número de órganos afectados		
Único	1 (referente)	
Múltiples	1,45 (0,78-2,70)	0,241
Localización de la enfermedad metastásica		0,010
Piel y tejidos blandos	1 (referente)	
Hueso	0,53 (0,27-1,03)	0,062
Pulmón nodular	0,33 (0,11-0,99)	0,047
Visceral	0,25 (0,11-0,58)	0,001
Cirugía del tumor primario		
No	1 (referente)	
Si	2,45 (1,22-4,90)	0,011
Recibió tto sistémico activo		<0,0001
Sólo QT	0,13 (0,05-0,33)	<0,0001
Sólo HT	1,12 (0,60-2,10)	0,718
QT y HT	1 (referente)	
Ninguno	0,00 (-)	0,998

7 DISCUSIÓN

7.1 CONTEXTUALIZACIÓN DE LA SERIE DE GEICAM (1990-1997).

Poniendo en contexto la serie de pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM de GEICAM con los antecedentes publicados en la literatura, representa una muestra procedente de múltiples centros distribuidos en un mismo país, con datos obtenidos a partir de historias clínicas recogidos por especialistas en oncología médica. Estas características la alinean con estudios como los de Andre *et al*²⁹ o Rapiti *et al*¹⁷⁹ pero sin alcanzar las dimensiones de las grandes bases de datos americanas como el NCDB (*Nacional Cancer Database*) de la Sociedad Americana de Cáncer (ACS)¹⁷⁷ o la del programa SEER del Instituto Nacional del Cáncer estadounidense (NCI)^{180, 186}. La proporción de pacientes diagnosticadas inicialmente con CM estadio IV representa en torno al 6% en nuestra serie lo cual es coherente con los resultados de otras que varían entre el 3,5% de Andre *et al*²⁹ y el 8% de Blanchard *et al*¹⁸⁴. Centrándonos en el tamaño muestral, contamos con un tamaño intermedio de 605 pacientes, diagnosticadas en un intervalo temporal relativamente limitado de 7 años (1990-1997) frente a los largos intervalos de más de 20 años analizados por Ernst *et al*²⁷ o Blanchard *et al*^{184, 185}, y en nuestro caso con un potencial de continuidad que nos permitirá seguir la evolución demográfica en futuras ediciones del proyecto Álamo.

La mediana de supervivencia global de la serie de GEICAM de 23,7 meses, lo cual es coherente con los valores de otras series^{27, 29, 185} y las supervivencias estimadas a 3 y 5 años están en la misma línea, teniendo siempre en cuenta la cronología de cada una de ellas en las comparaciones^{29, 177, 179}. Demográficamente la edad media de las pacientes diagnosticadas inicialmente con CMM por los centros del grupo GEICAM es de 61 años en consonancia con otros trabajos si bien nos encontramos con alguna serie más joven como es el estudio del MDACC¹⁷⁸. En nuestro trabajo no se recogió la variable raza, pero aquellos grupos que analizaron dicho factor cuentan en sus series con más de un 60% de población blanca, mayoritaria en nuestro medio. Dada la incorporación de nuevos tratamientos sistémicos,

incluidas las terapias dirigidas en las últimas décadas, es de destacar que el Álamo se circunscribe de momento a la década de los 90 como lo hacen Khan *et al*¹⁷⁷, mientras que otros grupos incluyen el intervalo analizado aquí como parte de un intervalo temporal más amplio que incluye los años 80 e incluso parte de los 70^{27, 29, 179, 180, 184, 185} y en el caso de las series más modernas los primeros años del siglo XXI^{32, 180, 182, 186, 188, 189, 192}. Con respecto al tamaño del tumor primario según la clasificación TNM, la distribución en la serie de GEICAM es muy similar a la de grupos como el de Rapiti¹⁷⁹ o Fields¹⁸² con un 43,6% de pacientes con tumores T₄, frente a series como las de Khan¹⁷⁷ o Babiera¹⁷⁸ en las que este grupo se aproxima al 25-30%, siendo en ellas mayor el porcentaje de tumores T₁₋₂. En cuanto a la afectación ganglionar, N del TNM, en esta serie las pacientes son predominantemente N₁₋₂ con un porcentaje muy escaso de N₃ (1,3%) frente a series como las de Babiera¹⁷⁸ o Rapiti¹⁷⁹ en las que éste grupo está en torno al 10%.

En la evaluación de la extensión de la enfermedad metastásica no hay homogeneidad en las distintas series, las hay que consideran cada una de las posibles localizaciones metastásicas como variables independientes^{179, 184}, o que como en nuestro caso se consideran como diversas categorías dentro de una misma variable^{27, 29, 175-178, 182, 192}, si bien no hay consenso en el número y tipo de categorías. En nuestro caso la única afectación visceral a la que hemos otorgado un valor específico es la afectación en forma de nódulos pulmonares pero no se ha particularizado en ningún otro tipo de localización visceral, y es de destacar que se trata de una variable en nuestro caso con información completa para todas las pacientes estudiadas. Otra perspectiva del volumen tumoral nos la da la consideración de si las metástasis son únicas o implican a múltiples órganos, en nuestro caso en un 45,8% de las pacientes. Este valor es coherente con algunas series europeas^{29, 179} y algo mayor que en las series americanas disponibles^{177, 178, 184, 185}.

En la descripción de las características biológicas y anatomopatológicas del tumor, es elevado el número de determinaciones desconocidas para variables como el estado de los receptores hormonales, el tipo y el grado histológico frente a la calidad de dichas determinaciones en pacientes con estadios limitados de la enfermedad dentro del mismo proyecto Álamo, que aun así queda por debajo de los niveles de otros países occidentales³⁴. La calidad de la documentación anatomopatológica de los tumores es reseñable en las series de centros muy especializados en el tratamiento del CM^{178, 184}, en la del MDACC¹⁷⁸ incluso se encuentra la determinación de HER2 que queda incluida en el modelo multivariante final. Sin embargo, de esta limitación adolecen otras series en CMM como la de Rapiti *et al*¹⁷⁹ y ni siquiera se consideran como variables al analizar el valor pronóstico de la cirugía en la enfermedad metastásica de inicio en otras¹⁷⁷. La caracterización anatomopatológica sobre todo en cuanto a marcadores de demostrado valor predictivo de respuesta a distintas terapias dirigidas, es un marcador de la calidad de la asistencia y representa un objetivo a perseguir en futuras ediciones del proyecto Álamo³⁴.

En la base de datos de GEICAM no poseemos detalles completos en cuanto a las dosis de radioterapia administradas o las características de esta modalidad de tratamiento local, probablemente en parte debido a que la fuente de los datos es la de un registro llevado a cabo en servicios de oncología médica, no de cirugía ni de oncología radioterápica, esta es una carencia común a varias de las series analizadas^{29, 177, 178} y nos limita de modo importante en las conclusiones que se pueden sacar con respecto a las diversas alternativas de control local del tumor primario en la enfermedad metastásica¹⁸⁶. Dada la naturaleza del registro, diseñado por oncólogos médicos, tenemos más información sobre los tratamientos sistémicos empleados, lo cual es un valor añadido al evaluarlo con respecto a otros estudios. Comparándolo con la serie francesa de Andre *et al*²⁹ los porcentajes para cada tipo de quimio u hormonoterapia analizados son muy parejos salvo diferencias destacadas en cuanto a la

utilización de antraciclinas y tamoxifeno que en nuestro caso son menores, si bien el intervalo temporal que analizamos nosotros también es más acotado. Siguiendo el modelo de Babiera¹⁷⁸ y Khan¹⁷⁷ añadimos una variable resumen del tratamiento sistémico recibido por las pacientes frente a las consideraciones de cada modalidad de tratamiento sistémico individualmente que realizaron otros grupos^{27, 179, 188, 189, 192} o a la eliminación de dicho elemento, potencialmente relevante, en el estudio de factores pronósticos^{180, 186}.

7.2 FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS INICIALMENTE DE CMM.

El estudio de los marcadores pronósticos de SG en pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM es, como indicábamos en la introducción, una cuestión que ha sido contemplada bajo distintas hipótesis de trabajo en la literatura pero que no ha perdido relevancia en nuestros días. Se dirige a un grupo poco frecuente de pacientes por ello los datos son limitados. La capacidad de las nuevas técnicas diagnósticas de detectar más precozmente la presencia de enfermedad sistémica junto con la introducción de herramientas como la medición de células tumorales en sangre periférica, cuya consideración está siendo sugerida como marcador de la biología tumoral dentro de los criterios de estadiaje de la enfermedad metastásica³¹⁷, hacen que la cuestión recobre interés.

Entre los marcadores pronósticos que quedan incluidos en el modelo multivariante final al analizar las pacientes con CMM al diagnóstico inicial de los proyectos Álamo I y II, destaca sobre todos ellos la cirugía del tumor primario ($p < 0,0001$), en consonancia con las series retrospectivas publicadas desde 2002 que otorgan a la intervención quirúrgica relevancia pronóstica^{177, 179, 180, 184, 186, 188, 189, 311}. Pero además del control local, el haber recibido tratamiento sistémico a lo largo de la evolución de la enfermedad es igualmente relevante en la supervivencia de las pacientes y queda también como factor significativo en el

modelo multivariante ($p < 0,0001$), al igual que en algunas series previas^{177, 188}, aunque no es una variable unánimemente incluida en todos los análisis dada la heterogeneidad de las bases de datos analizadas. El tercer factor en cuanto a nivel de significación en nuestro análisis de factores pronósticos es la interacción detectada en esta serie entre la cirugía del tumor primario y la localización de la enfermedad metastásica ($p = 0,006$), esta interacción ha sido discutida en distintos foros al considerar los datos arrojados por los trabajos retrospectivos publicados que exploran el papel de la cirugía del tumor primario en el CMM¹⁷⁹, y según nuestro análisis es la única de las interacciones entre las variables incluidas que de modo consistente permanecía en el modelo multivariante final. Respetando el principio de jerarquía en el modelo multivariante deben contenerse los dos términos de una interacción³² por ello en el nuestro incluimos la localización de la enfermedad metastásica. Al revisar los antecedentes publicados, constatamos que la localización de las metástasis es una variable que ha demostrado su valor pronóstico en términos de supervivencia en muchas de las series^{27, 29, 177-179, 182}. Pero es una observación común a aquellos trabajos que incluyen tanto a pacientes con CMM de inicio como las pacientes con recaída^{128, 153, 163, 166, 170}, o en las que excluyendo la población objeto de nuestro análisis se circunscriben a las pacientes con recaída del tumor primario^{30, 154, 171, 173}. A pesar de haber incluido variables como el número de localizaciones metastásicas que resultaron relevantes en otras series^{27, 29, 153, 177, 184, 188, 189}, en nuestro caso este factor no permanece como una variable significativa en el modelo definitivo.

El tipo histológico mantiene su significación como en nuestro caso en pocas de las series revisadas¹⁸² al realizar el ajuste multivariante, mientras que el grado de diferenciación es contemplado por algunos otros trabajos^{32, 180, 186} pero no resulta relevante para nosotros ya desde el análisis univariante. El estado menopáusico es el último de los marcadores que incluimos en el modelo final de GEICAM pero esta variable demográfica ha sido considerada

mayoritariamente a través del estudio de la distribución por edades en las muestras de la mayoría de los trabajos de otros grupos^{27, 179, 180, 182, 186, 188} frente al nuestro.

Entre las variables ausentes en nuestro modelo destacan los receptores hormonales^{29, 32, 180, 184, 186, 188, 189} o el estado HER2^{178, 189}, como hemos discutido en el apartado anterior este es un problema del que adolece nuestra base de datos, pues disponemos de datos completos en cuanto estos marcadores biológicos en pocos casos. Previsiblemente, esta información mejorará en futuras ediciones del proyecto Álamo como reflejo de la mejora de los estándares de atención en nuestro país en los últimos años. La tabla 12 contextualiza nuestra serie con las principales evidencias publicadas en la literatura en este campo. Hortobagyi *et al*¹⁶⁸ concluyen en su serie de 1983 que es preciso en los estudios de factores pronósticos validar los modelos obtenidos en diferentes muestras y adaptar dichos modelos a cambios en las pautas de tratamiento o en el manejo de la enfermedad, para hacer ellos herramientas verdaderamente útiles en la práctica clínica. En nuestro caso la serie considerada es relativamente lejana en el tiempo pero la continuidad del proyecto Álamo permite la posibilidad de reevaluar periódicamente el modelo obtenido en una muestra cada vez más numerosa de pacientes sobre una base multicéntrica representativa en nuestro medio.

Tabla 12. Factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama primariamente metastásico al diagnóstico. Revisión bibliográfica de los estudios que analizan el estudio de los factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama primariamente metastásico como criterio de selección. Abreviaturas: CMM, cáncer de mama metastásico; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; SNC, sistema nervioso central; MDACC, MD Anderson Cancer Center; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results; EEUU, Estados Unidos; RE, receptor de estrógenos; RP, receptor de progesterona; m, meses; s, semana; a, años; RT, radioterapia; HT, hormonoterapia.

AUTOR	POBLACIÓN Y TAMAÑO MUESTRAL	PERIODO	OBJETIVO PRINCIPAL	SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA	FACTORES PRONÓSTICOS (UNIVARIANTE)	FACTORES PRONÓSTICOS (MULTIVARIANTE)
Andre et al²⁹	3 hospitales franceses, registro hospitalario de historias clínicas de 724 pacientes consecutivos con CMM 1°.	1987-2000	Determinar si la supervivencia de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM ha mejorado con el tiempo, comparando dos periodos antes y después de la aprobación de paclitaxel para el tratamiento del CMM.	-Mediana de seguimiento de los supervivientes 51 m (60 m en el grupo 1987-93 y 45 m en de 1994-2000). - SG 23 y 29 m para los dos grupos respectivamente.	-	Afectación visceral, afectación multiorgánica, estado de receptores hormonales y periodo de diagnóstico.
Ernst et al²⁷	Región del sur este holandés, registro poblacional de cáncer de Eindhoven de 1089 pacientes con CMM 1°.	1975-2002	Determinar si la supervivencia de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM ha mejorado con el tiempo.	SG 18, 17 y 20,5 m según periodo de diagnóstico (1974-84, 1985-94 y 1995-2002).	-	- Pacientes (1975-2002): edad y tamaño tumoral - Pacientes (1985-2002): periodo de diagnóstico, edad, afectación visceral, nº localizaciones metastásicas.
Dawood et al³²	Registro poblacional del programa SEER en EEUU sobre 15438 pacientes con CMM 1°.	1988-2003	Determinar si la supervivencia de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM ha mejorado con el tiempo, si estas mejoras dependen de la etnia o raza y determinar otros factores influyentes.	-Mediana de seguimiento de 16, 18 y 11 m (en los grupos de 1988-93, 1994-98 y 1999-2003). -SG 16, 18 y 20 m según periodo de diagnóstico (1988-93, 1994-98 y 1999-2003).	-	Año de diagnóstico, grado histológico, cirugía del tumor 1° y tipo de cirugía, edad, estado civil, receptores hormonales. <i>*Las interacciones entre el año de diagnóstico y los receptores hormonales o la raza se incluyeron en el modelo multivariante.</i>
Jubelirer et al¹⁷⁶	1 centro en EEUU sobre 86 registros hospitalarios de pacientes con CMM 1°.	1974-1984	Analizar los factores pronósticos predictores de supervivencia prolongada.	- Seguimiento entre 1s y 93 m. - Supervivencia media del conjunto muestral de 22 m.	Tamaño del tumor 1°, localización de la recurrencia, estado de receptores hormonales, grado de diferenciación.	-
Rudan et al¹⁷⁵	Servicio quirúrgico de 1 centro de Zagreb, registro hospitalario de historias clínicas de 66 pacientes con CMM 1°.	1969-1988	Determinar factores predictores de supervivencia en pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM para eliminar potencial la influencia del estadio TNM en otros factores pronósticos.	Seguimiento mínimo de 3 a.	Respuesta a la quimioterapia, localización metastásica, tamaño del tumor 1°.	-
Khan et al¹⁷⁷	Registro <i>National Cancer Database</i> (EEUU) a partir de registros hospitalarios de varios estados sobre 16023 pacientes con CMM 1°.	1990-1993	Determinar la influencia del uso de procedimientos quirúrgicos sobre el tumor 1° en la supervivencia global.	Supervivencia mediana entre 19,3, 26,9 y 31,9 m (no cirugía, cirugía conservadora o mastectomía completa).	-	Cirugía del tumor 1° y márgenes quirúrgicos, afectación visceral, nº localizaciones metastásicas y tratamiento sistémico.

AUTOR	POBLACIÓN Y TAMAÑO MUESTRAL	PERIODO	OBJETIVO PRINCIPAL	SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA	FACTORES PRONÓSTICOS (UNIVARIANTE)	FACTORES PRONÓSTICOS (MULTIVARIANTE)
Babiera et al ¹⁷⁸	Registro del <i>MDACC</i> sobre 224 pacientes con CMM 1°.	1997-2002	Evaluar el efecto de la cirugía del tumor 1° en la supervivencia a largo plazo y en la progresión de la enfermedad.	Mediana de seguimiento de 32,1 m.	-Para SG: tamaño tumoral, n° localizaciones metastásicas, estado HER2. - Para SLP: tamaño tumoral, localización metastásica, estado RE, tratamiento con quimioterapia, cirugía del tumor 1°.	-Para SG: localización metastásica y estado HER2. -Para SLP: estado receptores hormonales y cirugía del tumor 1°.
Rapiti et al ¹⁷⁹	Registro poblacional de Ginebra sobre 300 pacientes con CMM 1°.	1977-1996	Determinar el impacto de la cirugía local sobre el tumor 1° en la supervivencia.	Supervivencia específica por cáncer de mama es de 58% a 1 a y 16% a 5 a en el conjunto muestral.	Edad, periodo y método de diagnóstico, grado, afectación ganglionar, confirmación histo/citológica de metástasis, metástasis viscerales o SNC, RT, HT o cirugía del tumor 1°.	Edad, método de diagnóstico, afectación ganglionar locorregional, metástasis viscerales o SNC, HT o cirugía del tumor 1°.
Blanchard et al ^{184, 185}	Registro del <i>Baylor College of Medicine</i> sobre 395 pacientes con CMM 1°.	1973-1991	Determinar si la supervivencia de pacientes con CMM 1° mejora con la intervención quirúrgica sobre el tumor 1°.	Supervivencia mediana del grupo entre 16,8 y 27,1 m (no operadas o sí del tumor 1° respectivamente).	Cirugía del tumor 1°, raza, RE, RP, tipo histológico, metástasis viscerales. Metástasis óseas, n° localizaciones metastásicas.	Cirugía definitiva del tumor 1°, RE y RP y n° localizaciones metastásicas.
Gnerlich et al ¹⁸⁰	Registro poblacional del programa <i>SEER</i> en EEUU sobre 9734 pacientes con CMM 1°.	1988-2003	Determinar si la resección quirúrgica del tumor 1° aporta ventajas en la SG de pacientes inicialmente diagnosticadas de CMM.	Supervivencia mediana entre 21 y 36 m (no operadas o sí del tumor 1° vivas al final de estudio) o entre 7 y 18 m (no operadas o sí del tumor 1° muertas durante el periodo de estudio).	Edad, estado civil, raza, año de diagnóstico, estado de RE/RP, tamaño tumoral, grado, RT o cirugía del tumor 1°.	Edad, estado civil, raza, año de diagnóstico, estado de RE/RP, tamaño tumoral, grado, RT o cirugía del tumor 1° \pm propensity score.
Fields et al ¹⁸²	Registro <i>Washington University School of Medicine</i> (EEUU) sobre 409 pacientes con CMM 1°.	1996-2005	Determinar si la resección quirúrgica del tumor 1° en pacientes con CMM de inicio se asocia a un beneficio en SG tras controlar por características tumorales y del paciente que afectan a la supervivencia incluyendo comorbilidades especialmente en pacientes con metástasis óseas.	Supervivencia mediana 26,8 y 12,6 m para pacientes operadas y no respectivamente.	Edad, grado tumoral, tamaño, histología, localización de metástasis.	Cirugía, edad, comorbilidad, grado, tamaño, histología y localización de las metástasis.
Vlastos et al ¹⁸⁶	Registro programa <i>SEER</i> (v2006) sobre 8761 pacientes.	1973-2003	Determinar si la reducción de mortalidad por la resección quirúrgica del tumor 1° se observa también para el tratamiento con radioterapia.	Supervivencia mediana específica por cáncer de 17, 28 y 31 m para pacientes no operadas, con cirugía conservadora y mastectomía.	-	Edad, raza, año del diagnóstico, estado civil, grado de diferenciación, RE, RP, cirugía conservadora o mastectomía y radioterapia.

AUTOR	POBLACIÓN Y TAMAÑO MUESTRAL	PERIODO	OBJETIVO PRINCIPAL	SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA	FACTORES PRONÓSTICOS (UNIVARIANTE)	FACTORES PRONÓSTICOS (MULTIVARIANTE)
Barkley et al ^{188, 189}	Registro de 3 centros <i>Brigham Women's Hospital, Dana Farber Cancer Institute y Massachussets General Hospital</i> . (EEUU) sobre 147 pacientes.	1998-2005	Determinar el efecto de la cirugía del tumor 1º en la SG de pacientes con CMM.	Supervivencia mediana de 3,52 y 2,36 a (operadas o no del tumor 1º respectivamente).	RE y HER2, localización de las metástasis en hígado y en SNC.	Edad, nº localizaciones metastásicas, RE, uso de QT, HT o trastuzumab y cirugía del tumor 1º.
Shien et al ¹⁹²	Registro de 1 centro especializado <i>National Center Cancer Hospital (NCCH)</i> de Tokyo (Japón) sobre 326 pacientes.	1962-2007	Evaluar el impacto pronóstico de la resección local, tratamientos sistémicos y características clínico-patológicas.	Supervivencia mediana de 25 y 22 m (operadas o no del tumor 1º respectivamente).	Edad, estado ganglionar N, HT, histología, RE, RP, HER2.	-
GEICAM	Registro Álamo I y II de centros españoles adscritos al grupo GEICAM sobre 605 pacientes con CMM 1º.	1990-1997	Determinar si la resección quirúrgica del tumor 1º aporta ventajas en la SG de pacientes inicialmente diagnosticadas de CMM y análisis de factores pronósticos de SG.	-Mediana de seguimiento de 20,5 m. -Mediana de supervivencia 23,7 m para la población global.	N del TNM, órganos de afectación metastásica, nº órganos afectados, tipo histológico, RE, cirugía tumor 1º, linfadenectomía axilar, RT tumor 1º, tratamiento sistémico activo.	Estado menopáusico, tipo histológico, órganos de afectación metastásica, cirugía del tumor 1º y tratamiento sistémico administrado.

7.3 VALOR DE LA CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE PACIENTES CON CMM AL DIAGNÓSTICO INICIAL.

7.3.1 Contextualización de los resultados de la serie de GEICAM 1990-1997 y principales aportaciones y debilidades en cuanto al abordaje quirúrgico del tumor primario.

Contextualizando las características de nuestra serie si comparamos el grupo de pacientes intervenidas con las que no lo fueron del tumor primario, como en las series más representativas, en la de GEICAM el perfil de paciente operada corresponde a una mujer joven^{178-180, 182}, con extensión metastásica a un solo órgano^{178, 179, 184}, con afectación ganglionar más limitada¹⁷⁹ y RE positivos^{179, 184}. En cuanto al tamaño tumoral en nuestro análisis los tumores T₂ son más frecuentes entre las pacientes intervenidas, en la línea de otros estudios previos^{179, 180, 182}, y aunque los T₄ siguen siendo mayoritarios (28,93%) su proporción es mucho menor que en el grupo de pacientes no intervenidas (48,88%). La interesante información que nos aportan algunas de las series^{177-179, 182} en cuanto al estado de los márgenes quirúrgicos de modo que los márgenes libres confieren una ventaja pronóstica^{177, 179}, no puede ser contrastada de modo directo en nuestro caso. Sin embargo, sabemos por los datos del análisis univariante que la cirugía radical confiere un beneficio en SG para nuestras pacientes (HR 0,67, IC95%; 0,53-0,84, p=0,001) mayor que la cirugía no radical (HR 0,70, IC95%; 0,43-1,14, p=0,154) tomando como referencia la no resección del primario (tabla 13).

Al realizar el análisis multivariante estratificado en función de la localización metastásica para evaluar el efecto de la cirugía en la SG en la serie del Álamo, parece que la intervención quirúrgica mantiene el efecto positivo en el grupo con afectación de piel y partes blandas pero no en el resto de localizaciones metastásicas. Hay que puntualizar que la clasificación TNM empleada en estas versiones del proyecto Álamo²⁰⁶ consideraba a las pacientes con afectación de ganglios supraclaviculares como M₁, localización que en ediciones posteriores de la clasificación TNM se reclasificó como N3 dada la particular evolución de estas pacientes^{216, 318}. Si profundizamos en la localización de la afectación de piel y partes blandas de esas 114 pacientes recogidas en nuestra base de datos descubrimos que al menos 40 de ellas (35,09%) se consideraron estadio IV por afectación de los ganglios supraclaviculares y actualmente sería este subgrupo concreto el afectado por la “migración de estadio” pasando a ser consideradas como estadio IIIC. Nuestro estudio coincide así con aquellos trabajos que sugieren la idoneidad de un tratamiento con intención no meramente paliativa en este subgrupo de pacientes sugiriendo tratamientos combinados multimodales con abordajes locales y sistémicos³¹⁹. Sin embargo, no hemos podido confirmar la tendencia de las pacientes con afectación exclusiva ósea a beneficiarse del abordaje quirúrgico del tumor primario como hicieron Rapiti *et al*¹⁷⁹ en el análisis estratificado.

Consideramos como Gnerlich *et al*¹⁸⁰ la introducción del concepto del *Propensity Score* en los modelos multivariantes dado que al tratarse de un estudio retrospectivo no podemos controlar el sesgo de selección para la variable cirugía¹⁸¹. Las variables consideradas para generar la covariable PS son algo distintas en ambos casos. Nosotros incluimos el estado de RE, el tamaño tumoral, la fecha del diagnóstico, el número de órganos afectados y la localización de la afectación metastásica frente a la edad, raza, estado civil, tamaño y grado tumoral, estado de los receptores hormonales y

año de diagnóstico que incluye el grupo americano. Dado que la información disponible en ambas bases de datos difiere en su naturaleza, nosotros pretendimos aprovechar al máximo los datos de los que disponíamos al construir esta variable de ajuste. Como en el caso de Gnerlich, la inclusión del *Propensity Score* no modifica el sentido de la relación establecida entre la cirugía y la supervivencia con métodos convencionales pero es notable que los valores de los HR varían en nuestro caso entre el modelo estándar multivariante y el ajustado con *Propensity Score* en función de la consideración o la exclusión de las pacientes que tenían alguno de los valores desconocidos (tabla 8).

Nuestro estudio se une a las crecientes evidencias que se han publicado y comunicado desde 2002 y que se discuten en múltiples foros actualmente. Este estudio no sólo nos confirma los datos aportados por otros grupos anteriormente sino que nos aporta una visión sobre esta cuestión en nuestro medio nacional, podría representar la versión española de análisis como los del *SEER* en EEUU^{180, 186} uniéndose a nivel europeo a los del registro Suizo de Rapiti *et al*¹⁷⁹. El volumen de pacientes recogido nos aporta una aproximación real a la práctica clínica en nuestro país en el periodo estudiado. En cada sistema sanitario los modelos en los que se basa la medicina multidisciplinar y la interacción oncólogo-paciente-cirujano son peculiares³²⁰ y el Álamo nos da una fotografía de nuestra situación concreta. Entre las características positivas que avalan a nuestra serie destacan además la presencia de grupo control, la detallada información en cuanto a los tratamientos sistémicos recibidos, la respuesta a los mismos y la localización de las metástasis, y los análisis estratificado y ajustado con el *Propensity Score* que incluimos entre nuestras aproximaciones como medidas que tratan de minimizar o al menos tener en cuenta la posibilidad de sesgos inherente a un estudio retrospectivo de estas características y que además hace comparable nuestros resultados con experiencias previas como las de Rapiti o Gnerlich.

Pero también hay que reconocer ciertos factores limitantes de nuestro trabajo como paso previo a la interpretación de los resultados y a la mejora del diseño de futuras versiones del Álamo. En primer lugar, la base de datos analizada esta diseñada y recogida por oncólogos médicos y en ella los ítems relativos a la caracterización de los tratamientos locales realizados tanto en cuanto a la cirugía como a la radioterapia no es ideal por la propia estructura de las preguntas y la categorización de las respuestas en el cuestionario. En segundo lugar las conclusiones del estudio están limitadas por la gran incidencia de valores desconocidos en algunas las variables. Este problema no es exclusivo de nuestra base de datos¹⁷⁹, cuya calidad es reconocida, pero al tratar de evaluar la enfermedad metastásica de inicio cuyo abordaje ha sido tradicionalmente paliativo, la cuestión cobra mayor relevancia y hemos de reconocer que es limitante en análisis retrospectivos de este tipo para sacar las conclusiones definitivas.

La continuidad en el tiempo del proyecto Álamo permitiría que una vez demostrada la relevancia de la hipótesis se pueda considerar la mejora del cuestionario basal de recogida de datos para próximas versiones del proyecto. Los datos se obtienen principalmente de la revisión detallada de las historias clínicas en servicios de oncología pero dado el actual concepto de abordaje multidisciplinar de la enfermedad oncológica creemos que las futuras versiones pondrán un mayor esfuerzo en este aspecto, concretándose así detalles como el momento de la cirugía del tumor primario dentro del esquema global de tratamiento de la enfermedad, la caracterización de las técnicas quirúrgicas empleadas o datos sobre el análisis histológico de los bordes de resección y posteriores tratamientos locales complementarios con radioterapia. Un estudio retrospectivo observacional bien diseñado es una herramienta útil para ofrecer una foto fidedigna de la realidad de la práctica clínica y este podría serlo con una mejora continuada continua de la calidad de los datos recogidos. Asimismo en futuras ediciones

podremos incluir en el análisis la influencia de los nuevos tratamientos dirigidos que se han aplicado en la última década.

7.3.2 Hipótesis biológicas que fundamentan el potencial efecto beneficioso de la resección quirúrgica del tumor primario en pacientes con CMM.

En el terreno de las hipótesis resulta interesante discutir el racional biológico subyacente al efecto beneficioso en términos de supervivencia de la cirugía del tumor primario en CMM de acuerdo con las evidencias disponibles. Basándonos en estudios retrospectivos esta discusión es meramente especulativa pero pone de manifiesto interesantes cuestiones que están por resolver desde la perspectiva del conocimiento biológico del desarrollo y evolución de la enfermedad metastásica.

Si comenzamos analizando lo que hemos aprendido del estudio de otros tumores y las cirugías citorreductoras contamos con varias hipótesis que se han sugerido para explicar la interacción entre el tumor y el huésped. En el cáncer renal Flanigan³²¹ proponía varias explicaciones, comenzando por el papel del tumor primario como un “sumidero inmunológico” que atrae y concentra los anticuerpos circulantes y linfocitos lejos de las metástasis a distancia, pasando por el comportamiento específico del tumor renal primario que responde poco a las terapias sistémicas y aun cuando las metástasis disminuyan con ellas, la nefrectomía prevendría del desarrollo de nuevas metástasis paliando las complicaciones de la enfermedad localmente avanzada o de los síndromes paraneoplásicos y finalmente postula que las citoquinas y factores de crecimiento (como VEGF) producidos por el tumor primario pudieran colaborar al crecimiento de las metástasis, fuente que eliminamos al resecar el riñón. En cuanto al melanoma metastásico³⁰⁹ parece que el tumor produce o induce la producción en los tejidos vecinos de factores inmunosupresores específicos y no específicos que atenúan la

respuesta antitumoral del huésped, la resección quirúrgica completa de las células tumorales primarias y el microambiente circundante podría contribuir a restaurar la funcionalidad de la respuesta inmune a un nivel que controle la progresión de la enfermedad residual prolongando la respuesta clínica. Otro ejemplo en el terreno de los tumores urológicos lo tenemos en el cáncer de próstata³⁰⁵ repitiéndose argumentos que justifican el beneficio de la cirugía citorreductora como intento de evitar el diluvio de siembra de células metastásicas, a la par que evitan el efecto inmunosupresor directo del tumor, asociado a un efecto modulador indirecto del propio crecimiento tumoral.

Particularizando en el CM la controversia esta servida en este aspecto. Por analogía con las explicaciones propuestas para otros tumores como acabamos de discutir, las células tumorales ejercen diversos efectos sobre el sistema inmune³²². En CM existen también trabajos que avalan el posible efecto inmunosupresor del tumor en modelos murinos al estudiar el equilibrio entre éste y la activación de células T o macrófagos³²³. La resección quirúrgica del tumor primario revertía, según los trabajos de Dana *et al*³²⁴, la inmunosupresión que se asocia a la enfermedad tumoral implicando directamente la supresión de las células T y la respuesta con anticuerpos incluso cuando nos encontramos ante estadios diseminados de la enfermedad. A nivel clínico se ha correlacionado la alteración en la respuesta inmune dependiente de células T en pacientes con CM con el número de micrometástasis localizadas en médula ósea³²⁵. Los experimentos *in vivo* del grupo de Weinberg *et al*³²⁶, ponen de manifiesto además el papel de las interacciones entre las células tumorales y el estroma circundante, es decir entre el tumor y el propio huésped a través de señales que emanan del estroma del tumor primario en los procesos de invasión y metástasis proponiendo un modelo de señalización paracrina crucial en el proceso de formación de metástasis en CM. Estos autores plantean, avalados por los resultados de su modelo xenógrafo³²⁷, que el tumor

primario podría estar influyendo en el comportamiento biológico de las metástasis a distancia a través de la movilización de células de la médula ósea que migran a distintas localizaciones del organismo, facilitando en ellas el crecimiento de células tumorales y potenciando su capacidad de interaccionar con el estroma, de inducir la angiogénesis y crecer.

Pero también hemos de considerar en este contexto la teoría que estudia la latencia tumoral comentada en la introducción. Los trabajos que estudian el efecto de la cirugía en la enfermedad micrometastásica o enfermedad mínima residual se enfrentan en cierto modo con la visión anterior³²⁸. La escisión del tumor primario parece crear un ambiente permisivo para el crecimiento de la enfermedad neoplásica residual³²⁹ lo cual abre el campo a la búsqueda de agentes que intervengan en la relación tumor-huésped en el intervalo perioperatorio. En esta línea de estudio de los modelos de cinética tumoral en CM los trabajos de Demicheli^{44, 330}, sugieren como fenómeno mediador del efecto negativo inicial de la extirpación del tumor primario, la inducción de la angiogénesis que favorecería el crecimiento de metástasis latentes en el periodo perioperatorio. El interés por esta línea de razonamiento que busca explicación biológica al primer pico de recurrencia en la historia natural del CM en los primeros 18 meses desde la cirugía inicial del primario, ha estimulado la búsqueda de mediadores solubles que pudieran liberarse para promover la cicatrización de la herida quirúrgica y que dieran lugar a efectores secundarios en forma de citoquinas o factores de crecimiento cuyo resultado final fuera promover el crecimiento de las células tumorales latentes presentes en forma de depósitos micrometastásicos. Con un enfoque proteómico de la cuestión Choi *et al*³³¹ exploran el papel del LIF-R (*leukemia inhibitory factor receptor*) como posible mediador.

Sin embargo, recientemente con motivo de la discusión del estudio retrospectivo del MDACC¹⁷⁸ se han tratado de integrar ambas posturas aparentemente enfrentadas y Demicheli *et al*³³² justifican ambas hipótesis por la dinámica biológica subyacente en fases distintas de la historia natural de la enfermedad. De modo que la extrapolación de las conclusiones extraídas en el contexto micrometastásico, cuando el equilibrio entre crecimiento y apoptosis permiten al CM mantenerse indetectable, no es válida cuando dicho equilibrio se rompe y como consecuencia la enfermedad se hace manifiesta. La búsqueda de los mediadores bien inmunes o bien en forma de factores de crecimiento o citoquinas queda abierta pero ambas posturas podrían ser más complementarias que irreconciliables.

La conclusión común es que para aclarar el verdadero valor de la cirugía en el cáncer de mama estadio IV clínicamente diagnosticable es necesario un mayor conocimiento de las bases moleculares que guían el desarrollo de la enfermedad durante toda su evolución desde la enfermedad micrometastásica hasta la enfermedad macrometastásica, en concreto del dinamismo y la cronología de la interacción entre el tumor primario y las células que partiendo de él se desarrollan en otras localizaciones. Parece que la relación entre el tumor primario y las metástasis existe pero será preciso definir en que sentido se establece con el fin de poderla manipular adecuadamente para prolongar la supervivencia de pacientes con CMM.

7.3.3 Justificación de un ensayo clínico para explorar el valor de la cirugía del tumor primario en pacientes diagnosticadas de CMM.

Los ensayos clínicos fase III que responderían a esta cuestión no son fáciles de llevar a cabo en la práctica clínica son de hecho mucho más complicados de realizar que aquellos en los que se comparan dos fármacos, podemos analizar el ejemplo del cáncer

renal que hasta el momento es el tipo tumoral en el que se ha logrado este grado de evidencia. Hay varios sesgos a tener en cuenta, por una parte el relativo desequilibrio en la publicación de estudios con resultados positivos frente a los negativos para obtener una visión completa del estado de la cuestión y por otra parte el lento reclutamiento, p. ej. la selección de los pacientes el estudio de Flanigan llevó 7 años para 246 pacientes entre 80 instituciones con una media de 1 paciente reclutado cada 2 años por institución. Los pacientes pueden ser reacios a aceptar una asignación aleatoria al brazo de cirugía o no cirugía y pero el lento reclutamiento refleja también criterios inconscientemente aplicados por los médicos cuando proponen a los pacientes a participar en el estudio. La aleatorización debe asegurar el equilibrio entre los factores asociados a los pacientes en los dos grupos pero el reclutamiento de solo una pequeña proporción de pacientes elegibles plantea nuevas preguntas sobre la aplicabilidad de los resultados de estos estudios a la población general de pacientes con cáncer renal metastásico³³³. Por lo tanto estos dos planteamientos habrá que tenerlos en cuenta ante la eventual necesidad de plantear estudios de este tipo para el CM.

El diseño de un ensayo clínico randomizado es complejo aunque teniendo en cuenta la reducción de la mortalidad entre un 39-50% que revelan los análisis retrospectivos comienza a parecer justificado pensar en ello. Como referencia, un nuevo fármaco se considera “activo” en el tratamiento del CMM cuando responden a él más del 20% de las pacientes. El cálculo del tamaño muestral realizado por Khan *et al*³³⁴ buscando en una mejoría de supervivencia del 10% en la supervivencia a 3 años se aproxima a los 700 pacientes que de llevarse a cabo entre grupos cooperativos se estima factible en unos 4 años. Actualmente se encuentran registrados en la base de datos del *Nacional Cancer Institute* al menos dos ensayos clínicos que se están llevando a cabo en

Turquía (NCT00557986) e India (NCT00193778) explorando esta interesante hipótesis con distintos diseños.

Los estudios retrospectivos como los señalados previamente no permiten sacar conclusiones definitivas, solo evidencia tipo III o IV, en cuanto a la eficacia de una terapia pero si justifican el establecimiento de una hipótesis de trabajo que deberá ser corroborada en un contexto prospectivo. Se ha sugerido que estudios observacionales bien diseñados tanto de cohortes como de casos y controles no sobreestiman sistemáticamente la magnitud de los efectos de los tratamientos en comparación con los estudios randomizados³³⁵. Pero si bien esta afirmación ha sido muy controvertida, el consenso es mayor en cuanto a que los datos procedentes de estudios observacionales son un complemento válido de los ensayos clínicos controlados al traducir sus resultados a la práctica clínica real sirviendo recíprocamente de guía para el diseño de nuevos ensayos clínicos como proponemos en esta ocasión³³⁶. Un posible diseño de ensayo clínico propuesto por Goldstein *et al* consiste en seleccionar a aquellas mujeres con buena respuesta al tratamiento sistémico inicial como candidatas a la resección del tumor primario. En nuestro análisis la respuesta al tratamiento aplicado en primera línea preserva su valor como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con CMM de inicio y este hallazgo apoya el diseño previamente planteado. Parece que éste pudiera ser un escenario razonable a la hora de pensar en un ensayo clínico. El correlato biológico de este eventual ensayo podría colaborar a esclarecer algunas de las hipótesis biológicas discutidas en el apartado anterior.

7.3.4 Repercusión sobre el papel del cirujano en el manejo multidisciplinar del CMM.

Al analizar la relevancia de la cirugía del tumor primario en CM como en otros tumores por ejemplo el cáncer renal o el de colon, debemos considerar los criterios de

selección de las pacientes para la cirugía inicial. La morbilidad y potencial mortalidad asociadas a un procedimiento quirúrgico como es la mastectomía o tumorectomía acompañada o no de linfadenectomía es distinta a la asociada a otros tumores. En este caso las principales complicaciones intraoperatorias son lesiones vasculares, nerviosas en la linfadenectomía o neumotórax; las complicaciones postoperatorias precoces principalmente hematomas, seromas, anemia hemorrágica, dehiscencias o infecciones de la herida quirúrgica, flebitis o trombosis de las venas axilar o subclavia, así como compartir otras complicaciones postoperatorias clásicas como infecciones sistémicas, urinarias o respiratorias las más frecuentes, y finalmente las complicaciones tardías como cicatrices queloides, contracturas o atrofas del pectoral mayor, alteraciones de la movilidad del hombro, parestesias en brazo o axilares, alteraciones en la columna vertebral tipo cifosis o escoliosis en pacientes con mamas grandes o más frecuentemente el linfedema³³⁷. Con la enumeración anterior vemos como es un procedimiento en el que la frecuencia de complicaciones potencialmente mortales no es alta³³⁸ pero si asocia una morbilidad que compromete la calidad de vida de las pacientes lo cual es una interesante consideración en el del tratamiento del CMM donde éste es uno de los pilares fundamentales³³⁹. Por lo tanto la selección de las pacientes es relevante en el CM desde la óptica de la preservación de la calidad de vida de las pacientes no tanto como en el cáncer renal por la mortalidad asociada al proceso.

Los dos análisis exploratorios con los que contamos hasta ahora en cuanto a potenciales criterios de selección de las pacientes son el estudio de Rapiti *et al*¹⁷⁹ en mujeres con metástasis óseas y el análisis de Blanchard *et al*^{184, 185} en mujeres con receptores hormonales positivos. Ambos subgrupos han de ser analizados en muestras mayores antes de concluir al respecto pero son dos posibles puntos de partida que en nuestra experiencia concreta no han resultado definitivos si bien los datos de los que

disponemos en cuanto a la determinación de receptores hormonales ya hemos comentado que resultan insuficientes. Se han propuesto también como criterios de selección la extensión de la enfermedad metastásica, la sensibilidad a los tratamientos sistémicos o una combinación de ambas³⁴⁰. Estos últimos razonables si pensamos en plantear el diseño de ensayos clínicos fase II que contemplen la posibilidad de la cirugía en subgrupos seleccionados de pacientes.

La definición del papel del cirujano el CM se ha centrado históricamente en los estadios I y II, progresivamente en los últimos años hay un creciente interés en la enfermedad localmente avanzada y el papel de la terapia neoadyuvante, modelo ideal para seleccionar y diseñar individualmente el tratamiento. Sin embargo, el papel de la cirugía en la enfermedad avanzada ha sido escasamente evaluado³⁴¹. La publicación de experiencias como las anteriormente descritas es una oportunidad para reorientar la aproximación al CMM que no ha cambiado mucho en los últimos 20 años, en los cuales la intención paliativa de evitar las complicaciones locales, como el sangrado o la infección era la única indicación de resección del tumor primario. Estamos hablando de un porcentaje pequeño de pacientes con CMM al considerar la enfermedad oligometastásica pero en valores absolutos constituyen un número no despreciable de mujeres para las que podría cambiar el actual paradigma de incurabilidad y manejo quirúrgico del CMM³⁴⁰. La situación actual en cuanto la incorporación en la práctica clínica de la cirugía no paliativa en pacientes con CMM se integra en el marco de una medicina individualizada y multidisciplinar siendo hoy considerada como opción viable en algunos Comités de Tumores de determinados centros especializados³⁴².

Recientemente el grupo del MDACC se planteó en su serie analizar cual es el momento más adecuado para incluir la resección del tumor primario en la estrategia de manejo del CMM de inicio³⁴³. Así parece que las pacientes intervenidas después de los

primeros 3 meses del diagnóstico tienen mejor SLP pero el momento de la cirugía no mantiene el impacto en la SG. Posibles explicaciones sugieren que las pacientes intervenidas entre 3 y 9 meses son las que recibieron tratamiento sistémico de primera línea y demostraron buena respuesta siendo entonces candidatas a un intento de cirugía curativa frente a las intervenidas de inicio frecuentemente con intención diagnóstica y mayor probabilidad de tener márgenes de resección afectados.

Tabla 13. Comparación de los trabajos que consideran la relevancia de la cirugía del tumor primario en la evolución del cáncer de mama metastásico de inicio en términos de supervivencia. QT, quimioterapia; HT, hormonoterapia; RT, radioterapia; CC, cirugía conservadora; MC, cirugía radical, mastectomía completa; tto, tratamiento; S, supervivencia; SG, supervivencia global; TTP, tiempo a la progresión tumoral; a, años; m, meses; qx, cirugía; mtx, metástasis; recs hh, receptores hormonales; RE, receptor de estrógenos; RP, receptor de progesterona; Desc, desconocido; *Supervivencia específica por cáncer; † Valor de modelo multiajustado; + mediana.

	Khan <i>et al</i>¹⁷⁷	Carmichael <i>et al</i>³¹²	Babiera <i>et al</i>¹⁷⁸	Rapiti <i>et al</i>¹⁷⁹	Blanchard <i>et al</i>^{184, 185}	Gnerlich <i>et al</i>¹⁸⁰	Fields <i>et al</i>¹⁸²	Vlastos <i>et al</i>¹⁸⁶	Barkley <i>et al</i>^{188, 189}	Shien <i>et al</i>¹⁹²
Fuente	EEUU	Escocia	EEUU	Suiza	EEUU	EEUU	EEUU	EEUU	EEUU	Japón
Periodo	1990-1993	1993-1999	1997-2002	1977-1996	1973-1991	1988-2003	1996-2005	1973-2003	1998-2005	1962-2007
N	16023	20	224	300	395	9734	409	8761	147	326
Evento	Muerte cualquier causa.	Muerte y recurrencia local.	Muerte y progresión.	Muerte por cáncer.	Muerte.	Muerte.	Muerte, recurrencia tumor 1° o progresión.	Muerte por cualquier causa y por cáncer.	Muerte.	Muerte.
Edad⁺	62,5 a	45 a	52 a	67,4 a	-	62 a	57 a	64 a 62 (no qx y qx)	51 a	53,5 a
Cirugía	57,2% (38,3% CC y 61,7% MC).	100% (55% CC y 45% MC)	37% (48% CC y 52% MC).	42% (31,5% CC y 68,5% MC)	61,3%	47% (40,3% CC y 54,3% MC).	46% (33% CC y 55% MC).	55,4% (42,6% CC y 57,4% MC).	41% (35% CC y 65% MC)	51%
Márgenes qx	Negativo (34%) Positivo (25%)	-	Negativo (69%) Positivo (31%)	Negativo (48%) Positivo (26%)	-	-	Negativo (49%) Positivo (33%)	-	-	-
Perfil de paciente operada del primario	-	-	Jóvenes, menor N, menor n° localizaciones mtx, más mtxs hepáticas, más Her2+, más QT en 1ª línea de tto.	Jóvenes, privado, menor T, menor N, menor recs hh desc, grado desc, metástasis única, menos mtx visceral, menos QT.	Mayores, blancas, tenían tumores con RE y/o RP+, menor T, sin metástasis viscerales y menor n° mtx.	Jóvenes, blancas, casadas y diagnosticadas en el periodo 1988-1991 tumores menor 5 cm, grado III, RE/RP +.	Jóvenes, tumores pequeños, menos mtx óseas con o sin afectación otros órganos.	-	Menor n° localizaciones metastásicas, mayor tratamiento con RT.	-
Seguimiento⁺	-	20 m	32,1 m	-	-	-	142 m	-	-	-
Supervivencia	-S a 3 a: Grupo total, (24,9%), no qx (17,3%), CC (27,7%) y MC (31,8%).	-Mediana S tras qx (23 m).	-	-S a 5 a: No qx (12%), qx con márgenes - (27%), qx con márgenes + (16%), qx con margen desc (12%).	-Mediana SG: No qx (16,8 m) y qx (27,1 m).	-Mediana SG: No qx (21 m) y qx (36 m) en las vivas al final del estudio. No qx (7 m) y qx (18 m) en las muertas al final del estudio.	-Mediana SG: No qx (12,6 m) y qx (26,8 m). -No diferencias en TTP entre grupos de qx y no qx.	-Mediana S*: No qx (17 m), CC (28m) y MC (31 m). -Mediana S*: Si CC 24 m (sin RT) y 31 m (con RT). Si MC 32 m (con RT) y 31 m (sin RT). HR [†] CC= 0,7 (0,66-0,75), p<0,0001 HR [†] MC=0,58 (0,55-0,62), p<0,0001	-Mediana SG: No qx (2,36 a) y qx (3,52 a). -Mediana SG [†] : No qx (2,36 a) y qx (4,13 a).	-Mediana SG: No qx (22 m) y qx (25 m) -SG a 5 a: No qx (12%) y qx (23%).
HR cirugía (IC 95%)	HR [†] margen = 0,61 (0,58-0,65) HR [†] margen + = 0,75 (0,71-0,79)	-	HR [†] SG = 0,50 (0,21-1,19), p=0,118 HR [†] SLE = 0,54 (0,38-0,77), p=0,0007	HR [†] margen = 0,6 (0,4-1,0), p<0,05 HR [†] margen + = 1,3 (0,8-2,1) HR [†] margen NA=1,1 (0,7-1,7)	HR [†] = 0,710, p=0,006	HR=0,57 (0,55-0,60) HR [†] =0,62 (0,59-0,66) HR [†] PS1=0,62 (0,59-0,65) HR [†] PS2=0,60 (0,57-0,64) HR [†] PS3=0,58 (0,56-0,61) HR [†] PS4=0,63 (0,60-0,66)	HR [†] = 0,53 (0,42-0,67)	HR [†] CC= 0,7 (0,66-0,75), p<0,0001 HR [†] MC=0,58 (0,55-0,62), p<0,0001	HR [†] = 0,47, p<0,003	-

7.4 ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS DE LARGA SUPERVIVENCIA EN CMM AL DIAGNÓSTICO INICIAL.

La incidencia de pacientes que logran largas supervivencias dentro del grupo que se diagnostican con estadio IV no es muy numerosa y oscila entre un 3 y un 20% las que permanecen libres de enfermedad más allá de 5 años según las series¹¹⁶. En nuestro caso circunscribiéndonos a aquellas diagnosticadas de CMM *de novo* y hablando en términos de SG, la incidencia de largas supervivientes más allá de 5 años es del 12,20% (permaneciendo el 2,47% del total de la muestra libres de enfermedad a 5 años).

Si comparamos el grupo de pacientes con LS con el resto las pacientes se aprecian diferencias en cuanto a la localización de la afectación metastásica, teniendo las LS afectación mayor en hueso o piel y partes blandas, y en cuanto al tratamiento que llevaron a cabo, las LS se intervinieron quirúrgicamente del tumor primario en mayor proporción y realizaron tratamientos con quimio y hormonoterapia a lo largo de la evolución de la enfermedad, asimismo su respuesta objetiva al tratamiento de primera línea fue mayor entre las LS. La serie del Hospital *Royal Marsden*¹³⁶ analizó comparativamente, entre pacientes con CMM *de novo* o recurrente, las diferencias entre un grupo de LS (casi el 4% del total) y otro control integrado por las pacientes con supervivencias más cortas (<5 meses) resultando coincidentes con nuestro análisis las peculiaridades detectadas en cuanto a localización ósea de la enfermedad metastásica y mayor respuesta a los tratamientos con quimio u hormonoterapia en el grupo de LS. Adicionalmente Vincent *et al*¹³⁶ describen también diferencias significativas con respecto a la edad, el estado menopáusico, el grado histológico, el número de localizaciones metastásicas y la afectación ganglionar inicial que en nuestra serie no se confirmaron en el análisis multivariante.

El modelo multivariante predictor de LS en la serie GEICAM incluyó como variables relevantes, el estado menopaúsico, el tipo histológico, el número de órganos afectados y la localización de la afectación metastásica, la intervención quirúrgica del tumor primario y el haber recibido tratamiento sistémico activo para la enfermedad. Es difícil contextualizar estos resultados con la evidencia disponible al respecto dada la falta de homogeneidad en el diseño de los estudios. Como se revisó en la introducción los trabajos que exploran esta idea son aquellos que con largos seguimientos estudian los factores que caracterizan a aquellas pacientes que obtienen respuestas completas y permanecen libres de enfermedad durante prolongados periodos. Nuestra aproximación no se hizo en forma de análisis de supervivencia sino de regresión logística buscando factores predictores independientes de supervivencia a cinco años, tal y como se ha planteado previamente en otros tumores, p. ej. cáncer de pulmón³⁴⁴.

Tomando como referencia los mencionados trabajos disponemos de resultados en varios niveles. Comenzando por las series de casos que tratan de describir las características de las pacientes que mantienen RC más allá de 5 años, éstas tienen mayor afectación metastásica de tejidos blandos seguida de hueso, mayoritariamente afectación única, histología ductal, con RE positivos y recibieron tratamiento con quimio y hormonoterapia¹²³, características que se asemejan a las que encontramos en las pacientes libres de enfermedad entre las largas supervivientes de nuestra serie (tabla 10). La experiencia publicada por instituciones especializadas como el MDACC¹²¹ que revisaron su experiencia sobre más de 1500 pacientes tratadas con quimioterapia convencional, encuentran las RC entre pacientes jóvenes, con baja carga tumoral y mejor estado funcional coherentemente con las series más clásicas^{118, 169}. Finalmente, completando el panorama con el análisis llevado a cabo sobre muestras recogidas por grupos cooperativos¹²⁰ los resultados nos orientan en la misma dirección teniendo el

estado funcional de las pacientes y la inclusión de tratamiento con antraciclinas especial significación en su análisis multivariante. Se han realizado esfuerzos especialmente en el sentido de perfilar el subgrupo de pacientes “potencialmente curables” entre las diagnosticadas de CMM al evaluar el controvertido papel de la quimioterapia a altas dosis con TAMO como herramienta a considerar en la estrategia terapéutica. Así, de especial valor son los datos obtenidos por Nieto *et al*¹⁴⁵ donde se plantea la posibilidad de diseñar estrategias de tratamiento con una intención “curativa” desplazando a la meramente paliativa en pacientes con CMM combinando tratamientos locales y sistémicos para tratar de conseguir la RC.

En definitiva las pacientes LS que mantienen RC a largo plazo, suelen gozar de un buen estado funcional¹²⁰⁻¹²², ser jóvenes^{121, 122, 129} y su afectación metastásica es limitada^{116, 118, 119, 121, 122, 127, 129}. Estas dos últimas características quedan incluidas en nuestro modelo de regresión logística por su relevancia clínica pero con una significación estadística menor que el resto de factores del modelo como son el tipo histológico, la localización de la enfermedad metastásica^{122, 128, 130, 131}, la cirugía del tumor primario o el tratamiento sistémico recibido¹²⁰ que individualmente también fueron señalados por algunos de los análisis previamente mencionados.

Esta es nuestra particular aproximación para cuestionarnos el paradigma de incurabilidad del cáncer de mama metastático tratando de definir en esta población concreta diagnosticada desde el primer momento de enfermedad diseminada cual es el potencial perfil que describe a las pacientes que podrían lograr supervivencias prolongadas. La importancia de la cirugía del tumor primario en estadios diseminados que permanece patente en el análisis de larga supervivencia realizado es un matiz interesante y esto aporta un dato complementario al modelo predictivo presentado en el apartado anterior y a los datos de las series previamente comunicadas. Por lo tanto los

resultados de la serie de GEICAM en consonancia con los de otros grupos nos reafirman más en el cuestionamiento de la clásica perspectiva de manejo paliativo del CM estadio IV, al menos en un subgrupo específico de pacientes. Nuestro análisis se añade al racional que fundamenta la hipótesis que plantea un cambio en el paradigma paliativo en el CMM y apoya la necesidad de poner en marcha estudios prospectivos bien diseñados al respecto¹¹⁴. La mejora de las técnicas diagnósticas y el desarrollo de nuevas herramientas en el estudio de factores pronósticos ayudarán a seleccionar el subgrupo de pacientes sobre las que podemos buscar las candidatas a un manejo curativo del CMM. En este sentido nuestro trabajo pretende colaborar a perfilar ese grupo de pacientes con las herramientas disponibles en el periodo estudiado, cuya incidencia es minoritaria pero en el que el cambio de perspectiva puede representar cambios significativos en el manejo de las pacientes y en su horizonte pronóstico. Así, el uso de las modernas técnicas hoy disponibles para el estudio de factores pronósticos, la consideración de series contemporáneas y la ampliación de los seguimientos de las mismas representan un interesante reto para futuras ediciones del proyecto Álamo.

8 CONCLUSIONES

- 1) La serie de GEICAM que engloba los proyectos Álamo I y II es una muestra representativa de la población española durante el intervalo considerado de 1990 a 1997 y es comparable por sus características con las series mundialmente comunicadas en dicho periodo.
- 2) Proponemos un modelo predictivo de supervivencia en pacientes con CMM al diagnóstico inicial de la enfermedad, en el que el estado menopáusico, el tipo histológico, la localización de las metástasis, la intervención quirúrgica sobre el tumor primario y el haber recibido tratamiento sistémico activo con hormono y/o quimioterapia son factores con valor pronóstico independiente en términos de supervivencia global para las pacientes pertenecientes a la serie de GEICAM. Estos resultados son coherentes con las evidencias previamente publicadas en la literatura añadiendo a los marcadores biológicos clásicos del tumor primario variables que se refieren al tratamiento de la enfermedad tanto desde el punto de vista local como sistémico.
- 3)
 - 3a. Las pacientes que debutan con CMM al diagnóstico y que teniendo el tumor primario intacto son intervenidas del mismo tienen una mediana de supervivencia de 2,94 años (53,39% de las pacientes vivas a los 2 años), significativamente mejor que aquellas en las que no se procedió a la cirugía del mismo cuya mediana de supervivencia es de 1,83 años (45,69% de las pacientes vivas a 2 años). Esta tendencia apoya la hipótesis que postula un efecto beneficioso de la escisión del tumor primario en la supervivencia.
 - 3b. La cirugía como abordaje del tumor primario en pacientes con CMM *de novo* influye en el pronóstico de la enfermedad, y nuestro análisis estratificado sugiere

un mayor beneficio en aquellas pacientes con afectación metastásica inicial de piel y partes blandas, que tradicionalmente ha sido considerada como una localización de mejor pronóstico que la visceral.

- 3c.** El valor de la cirugía se mantiene tras ajustar por la probabilidad *a priori* de que cualquier paciente de la serie de GEICAM sea seleccionada para ser intervenida del tumor primario. Con ello se demuestra que el control local del tumor primario mediante cirugía tiene relevancia en términos de supervivencia global para las pacientes de nuestra serie, si bien no podemos inferir una relación causal entre cirugía y supervivencia de ningún estudio observacional.

4)

- 4a.** La supervivencia a 5 años en pacientes con CMM se asociaba positivamente en nuestra serie con el estado menopaúsico, la histología lobulillar, la presencia de metástasis localizadas en piel y/o tejidos blandos, la resección quirúrgica del tumor primario y el haber recibido hormonoterapia o quimio y hormonoterapia secuencialmente o en combinación, definiendo así el perfil de paciente candidata a convertirse en larga superviviente en la experiencia de GEICAM entre 1990 y 1997.
- 4b.** La cirugía del tumor primario se insinúa como una variable relevante en términos de supervivencia tanto en el estudio de factores pronósticos realizado para la muestra general, como en el análisis de factores pronósticos de larga supervivencia, con lo cual se refuerza la hipótesis principal de que el control local de la enfermedad pudiera tener un papel destacado en el tratamiento de la enfermedad diseminada más allá de la mera paliación de las complicaciones locales que es la indicación hasta ahora aceptada.

9 ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

9.1 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los principales factores pronósticos en cáncer de mama metastásico y recurrente.....	53
Tabla 2. Descripción de las características de la muestra de pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM en los proyectos Álamo I y II del grupo GEICAM (1990-97).....	101
Tabla 3. Análisis univariante de las características de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM en los proyectos Álamo I y II del grupo GEICAM (1990-97).....	113
Tabla 4. Modelo predictivo de supervivencia global (considerando todas las variables incluidas en el análisis multivariante) en pacientes inicialmente diagnosticadas de CMM en los proyectos de GEICAM Álamo I y II.....	119
Tabla 5. Modelo predictivo de supervivencia global definitivo en pacientes inicialmente diagnosticadas de CMM en los proyectos de GEICAM Álamo I y II.	120
Tabla 6. Comparación de las características de las pacientes con cáncer de mama metastático de inicio en función del abordaje quirúrgico inicial de la enfermedad.	122
Tabla 7. Efecto ajustado de la cirugía del tumor primario sobre la mortalidad por cáncer de mama en función de la localización de las metástasis.	129
Tabla 8. Tabla comparativa de los distintos modelos explicativos multivariados para la variable cirugía del tumor primario en pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM.	132
Tabla 9. Comparación de las características de las pacientes con cáncer de mama metastático de inicio en función de la supervivencia a 5 años.	135

Tabla 10. Características del subgrupo de pacientes libres de enfermedad entre aquellas cuya supervivencia es igual o mayor de 5 años.	138
Tabla 11. Modelo de regresión logística para larga supervivencia (>5 años) en pacientes diagnosticadas de CMM de inicio incluidas en los proyectos Álamo I y II.	140
Tabla 12. Factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama primariamente metastásico al diagnóstico.	147
Tabla 13. Comparación de los trabajos que consideran la relevancia de la cirugía del tumor primario en la evolución del cáncer de mama metastático de inicio en términos de supervivencia.	163

9.2 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de las pacientes de la muestra de mujeres con CMM al diagnóstico inicial de los proyectos Álamo I y II en función de la localización de la enfermedad metastásica.	95
Figura 2. Distribución de los tratamientos sistémicos hormonales recibidos a lo largo de la evolución de la enfermedad por las pacientes con CMM al diagnóstico inicial según las distintas modalidades farmacológicas del mismo.	97
Figura 3. Distribución de los tratamientos sistémicos quimioterápicos recibidos a lo largo de la evolución de la enfermedad por las pacientes con CMM al diagnóstico inicial para las distintas modalidades farmacológicas.	98
Figura 4. Distribución de las pacientes de la muestra de mujeres con CMM al diagnóstico inicial de los proyectos Álamo I y II en función de la modalidad de tratamiento sistémico empleada durante de la evolución de la enfermedad... ..	99

Figura 5. Supervivencia global de la muestra de pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM de los proyectos Álamo I y II.	100
Figura 6. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tipo histológico.....	105
Figura 7. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el estado de los receptores hormonales.	105
Figura 8. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según la localización de la afectación metastásica.	106
Figura 9. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el número de órganos afectados.....	107
Figura 10. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tipo de cirugía del tumor primario realizada.....	108
Figura 11. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según la realización de linfadenectomía axilar.	109
Figura 12. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tratamiento radioterápico realizado sobre el tumor primario.	109
Figura 13. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tratamiento sistémico recibido.....	111
Figura 14. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según la respuesta al tratamiento de primera línea.	112
Figura 15. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tratamiento quirúrgico inicial del tumor primario estratificada por la localización de la enfermedad metastásica.....	117

Figura 16. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según la intervención quirúrgica del tumor primario.....	125
Figura 17. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tratamiento quirúrgico inicial del tumor primario estratificada por el estado menopáusico.	126
Figura 18. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tratamiento quirúrgico inicial del tumor primario estratificada por el estado de los receptores hormonales.	126
Figura 19. Supervivencia global de las pacientes diagnosticadas inicialmente de CMM según el tratamiento quirúrgico inicial del tumor primario estratificada por tratamiento sistémico empleado a lo largo de la evolución de la enfermedad.	128

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96.
3. Jemal A, Clegg LX, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101(1):3-27.
4. Ries L, Eisner M, Kosary C, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. 2005;Ed: Edwards BK (eds). National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/.
5. Quinn MJ. Cancer trends in the United States--a view from Europe. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(17):1258-61.
6. Decline in breast cancer incidence--United States, 1999-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(22):549-53.
7. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res* 2007;9(3):R28.
8. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356(16):1670-4.
9. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(17):1784-92.
10. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1683-90.

11. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:v128-49.
12. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008;44(10):1345-89.
13. Sant M, Allemani C, Berrino F, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer* 2004;100(4):715-22.
14. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. The decline in cancer mortality in the European Union, 1988-1996. *Eur J Cancer* 2000;36(15):1965-8.
15. Levi F, Bosetti C, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev* 2005;14(6):497-502.
16. Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer* 2006;119(10):2417-22.
17. Polledo J, Gil E, Rodriguez MC, Villar F. Cribado poblacional de cáncer de mama en España. Serie de informes técnicos. Informe nº 13: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1998.
18. Lacey JV, Jr., Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ Mol Mutagen* 2002;39(2-3):82-8.
19. López-abente G, Pollán M, Vergara A, et al. Tendencia temporal de la incidencia de cáncer en Navarra y Zaragoza. *Gac Sanit* 2000;14:100-9.

20. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez B, Hernández V, Lope V. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
21. Pollan M, Ramis R, Aragonés N, et al. Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *BMC Cancer* 2007;7:78.
22. INE. Defunciones según causa de muerte. In: Instituto Nacional de Estadística; 2002.
23. Edwards MJ, Gamel JW, Feuer EJ. Improvement in the prognosis of breast cancer from 1965 to 1984. *J Clin Oncol* 1998;16(3):1030-5.
24. Cardoso F, Di LA, Lohrisch C, Bern ard C, Ferreira F, Piccart MJ. Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades? *Ann Oncol* 2002;13(2):197-207.
25. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005;10 Suppl 3:20-9.
26. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100(1):44-52.
27. Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Roukema JA, et al. Trends in the prognosis of patients with primary metastatic breast cancer diagnosed between 1975 and 2002. *Breast* 2007;16(4):344-51.
28. Tai P, Yu E, Vinh-Hung V, Cserni G, Vlastos G. Survival of patients with metastatic breast cancer: twenty-year data from two SEER registries. *BMC Cancer* 2004;4:60.
29. Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3302-8.

30. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005;104(8):1742-50.
31. Abrial C, Leheurteur M, Cabrespine A, et al. Does survival increase in metastatic breast cancer with recently available anticancer drugs? *Oncol Res* 2006;15(9):431-9.
32. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo A, Buzdar A, Hortobagyi G, Giordano S. Trends in Survival Over the Past Two Decades Among White and Black Patients With Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(30):Publicación electrónica adelantada el 25 de Agosto de 2008 como 10.1200/JCO.2007.14.1168.
33. Salmon A, Uzely B, Meirowitz A, Sharon N, Peretz T. Improvement in survival of breast cancer patients with synchronous metastases. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(18S):Abs1063.
34. Martin Jimenez M. Breast cancer in Spain. *Clin Transl Oncol* 2006;8(7):461-2.
35. Martin M, Llombart-Cussac A, Lluch A, et al. [Epidemiological study of the GEICAM group about breast cancer in Spain (1990-1993): El Alamo project]. *Med Clin (Barc)* 2004;122(1):12-7.
36. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The "El Alamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol* 2006;8(7):508-18.
37. Parkin DM. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer* 2006;6(8):603-12.

38. Albain KS, de la Garza Salazar J, Pienkowski T, et al. Reducing the global breast cancer burden: the importance of patterns of care research. *Clin Breast Cancer* 2005;6(5):412-20.
39. Parkin DM, Fernandez LM. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J* 2006;12 Suppl 1:S70-80.
40. Lluch A, Llombart A, Munárriz B, et al. Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) population-based study on breast cancer outcomes (El Álamo project): Analysis of operable, node positive breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(16S):Abs6045.
41. Casado A, Ruiz AL, A, Pastor M, et al. Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) population-based study on breast cancer outcomes (El Álamo project): Analysis of operable, node negative breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(16S):Abs6044.
42. Ruiz A, Lluch A, Martín M, et al. Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) population-based study on breast cancer outcomes: El Álamo project (1990-1997). *Journal of Clinical Oncology* 2005;23 (16S):Abs585.
43. Jara Sanchez C, Ruiz A, Martin M, et al. Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(2):215-23.
44. Baum M, Demicheli R, Hrushesky W, Retsky M. Does surgery unfavourably perturb the "natural history" of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? *Eur J Cancer* 2005;41(4):508-15.
45. Steckler RM, Martin RG. Prolonged survival in untreated breast cancer. *Am J Surg* 1973;126(1):111-3.

46. Mackay EN, Sellers AH. Breast Cancer at the Ontario Cancer Clinics, 1938-1956: a Statistical Review. *Can Med Assoc J* 1965;92:647-51.
47. Karrison TG, Ferguson DJ, Meier P. Dormancy of mammary carcinoma after mastectomy. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(1):80-5.
48. Halsted W. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907;46:1-19.
49. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer--a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res* 1980;40(11):3863-74.
50. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
51. Hellman S, Harris JR. The appropriate breast cancer paradigm. *Cancer Res* 1987;47(2):339-42.
52. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324(1):1-8.
53. Norton L, Simon R. Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules. *Cancer Treat Rep* 1977;61(7):1307-17.
54. Speer JF, Petrosky VE, Retsky MW, Wardwell RH. A stochastic numerical model of breast cancer growth that simulates clinical data. *Cancer Res* 1984;44(9):4124-30.
55. Spratt JA, von Fournier D, Spratt JS, Weber EE. Decelerating growth and human breast cancer. *Cancer* 1993;71(6):2013-9.

56. Koscielny S, Tubiana M, Valleron AJ. A simulation model of the natural history of human breast cancer. *Br J Cancer* 1985;52(4):515-24.
57. Clare SE, Nakhlis F, Panetta JC. Molecular biology of breast cancer metastasis. The use of mathematical models to determine relapse and to predict response to chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2000;2(6):430-5.
58. Bilimoria MM, Morrow M. The woman at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. *CA Cancer J Clin* 1995;45(5):263-78.
59. Bradley CJ, Given CW, Roberts C. Race, socioeconomic status, and breast cancer treatment and survival. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(7):490-6.
60. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9169):1993-2000.
61. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990;46(5):796-800.
62. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6(3):245-54.
63. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Tozzi L. Lifelong menstrual pattern and risk of breast cancer. *Oncology* 1993;50(4):222-5.
64. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139(8):819-35.
65. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and

duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol* 1989;42(10):963-73.

66. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59.

67. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332(24):1589-93.

68. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347(9017):1713-27.

69. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346(26):2025-32.

70. Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, et al. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981;67(2):327-33.

71. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336(18):1269-75.

72. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003;89(9):1672-85.

73. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(7):459-71.

74. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334(12):745-51.
75. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
76. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23(2):276-92.
77. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447(7148):1087-93.
78. Anderson WF, Matsuno R. Breast cancer heterogeneity: a mixture of at least two main types? *J Natl Cancer Inst* 2006;98(14):948-51.
79. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5287-312.
80. Martin M. Molecular biology of breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2006;8(1):7-14.
81. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
82. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(19):10869-74.
83. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(18):10393-8.

84. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer L J, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999-2009.
85. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530-6.
86. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005;365(9460):671-9.
87. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817-26.
88. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Patterns of resistance and incomplete response to docetaxel by gene expression profiling in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1169-77.
89. Hess KR, Anderson K, Symmans WF, et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(26):4236-44.
90. Jansen MP, Foekens J A, van Staveren IL, et al. Molecular classification of tamoxifen-resistant breast carcinomas by gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2005;23(4):732-40.
91. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5678-85.
92. Nguyen DX, Massague J. Genetic determinants of cancer metastasis. *Nat Rev Genet* 2007;8(5):341-52.

93. Mehlen P, Puisieux A. Metastasis: a question of life or death. *Nat Rev Cancer* 2006;6(6):449-58.
94. Klein CA, Blankenstein TJ, Schmidt-Kittler O, et al. Genetic heterogeneity of single disseminated tumour cells in minimal residual cancer. *Lancet* 2002;360(9334):683-9.
95. Chang HY, Nuyten DS, Sneddon JB, et al. Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(10):3738-43.
96. Chi JT, Wang Z, Nuyten DS, et al. Gene expression programs in response to hypoxia: cell type specificity and prognostic significance in human cancers. *PLoS Med* 2006;3(3):e47.
97. Liu R, Wang X, Chen GY, et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 2007;356(3):217-26.
98. Bild AH, Yao G, Chang JT, et al. Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature* 2006;439(7074):353-7.
99. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005;436(7050):518-24.
100. Smid M, Wang Y, Klijn JG, et al. Genes associated with breast cancer metastatic to bone. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2261-7.
101. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(7):3983-8.
102. Dontu G, El-Ashry D, Wicha MS. Breast cancer, stem/progenitor cells and the estrogen receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15(5):193-7.

103. Li F, Tiede B, Massague J, Kang Y. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis. *Cell Res* 2007;17(1):3-14.
104. Leong SP, Cady B, Jablons DM, et al. Clinical patterns of metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25(2):221-32.
105. Abramovitz M, Leyland-Jones B. A systems approach to clinical oncology: focus on breast cancer. *Proteome Sci* 2006;4:5.
106. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006;7:96.
107. Shi L, Reid LH, Jones WD, et al. The MicroArray Quality Control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. *Nat Biotechnol* 2006;24(9):1151-61.
108. Sotiriou C, Piccart MJ. Taking gene-expression profiling to the clinic: when will molecular signatures become relevant to patient care? *Nat Rev Cancer* 2007;7(7):545-53.
109. Hatteville L, Mahe C, Hill C. Prediction of the long-term survival in breast cancer patients according to the present oncological status. *Stat Med* 2002;21(16):2345-54.
110. Elder EE, Kennedy CW, Gluch L, et al. Patterns of breast cancer relapse. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(9):922-7.
111. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival in operable breast carcinoma with positive and negative axillary nodes. *Tumori* 1978;64(3):241-58.
112. Chung CT, Carlson RW. Adjuvant aromatase inhibitors following tamoxifen for early-stage breast cancer in postmenopausal women: what do we really know? *Clin Breast Cancer* 2004;5 Suppl 1:S18-23.

113. Guarneri V, Conte PF. The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31 Suppl 1:S149-61.
114. Hortobagyi GN. Can we cure limited metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 2002;20(3):620-3.
115. Harris JR, Hellman S. Observations on survival curve analysis with particular reference to breast cancer treatment. *Cancer* 1986;57(5):925-8.
116. Martin M, Casado A, Llorente L, García I, García J, Díaz -Rubio E. Long-term disease free survival in disseminated breast cancer patients treated with conventional and high-dose chemotherapy: predictive factors and therapeutic implications. *ESO scientific updates* 1998;3:33-52
117. Decker DA, Ahmann DL, Bisel HF, Edmonson JH, Hahn RG, O'Fallon JR. Complete responders to chemotherapy in metastatic breast cancer. Characterization and analysis. *Jama* 1979;242(19):2075-9.
118. Pedrazzini A, Cavalli F, Brunner KW, Goldhirsch A, Mermillod B. Complete remission following endocrine or combined cytotoxic and hormonal treatment in advanced breast cancer. A retrospective analysis. *Oncology* 1987;44(1):51-9.
119. Fischer J, Rose CJ, Rubens RD. Duration of complete response to chemotherapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982;18(8):747-54.
120. Tomiak E, Piccart M, Mignolet F, et al. Characterisation of complete responders to combination chemotherapy for advanced breast cancer: a retrospective EORTC Breast Group study. *Eur J Cancer* 1996;32A(11):1876-87.
121. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following

- combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2197-205.
122. Yamamoto N, Katsumata N, Watanabe T, et al. Clinical characteristics of patients with metastatic breast cancer with complete remission following systemic treatment. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28(6):368-73.
 123. Amoroso V, Valcamonico F, Simoncini E, et al. A retrospective series of long-term survivors of metastatic breast cancer in complete remission. *Oncology* 2005;68(1):48-51.
 124. Falkson G, Gelman RS, Leone L, Falkson CI. Survival of premenopausal women with metastatic breast cancer. Long-term follow-up of Eastern Cooperative Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Cancer* 1990;66(7):1621-9.
 125. Falkson G, Holcroft C, Gelman RS, Tormey DC, Wolter JM, Cummings FJ. Ten-year follow-up study of premenopausal women with metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1453-8.
 126. Williams SF, Gilewski T, Mick R, Bitran JD. High-dose consolidation therapy with autologous stem-cell rescue in stage IV breast cancer: follow-up report. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1743-7.
 127. Ayash LJ, Wheeler C, Fairclough D, et al. Prognostic factors for prolonged progression-free survival with high-dose chemotherapy with autologous stem-cell support for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(8):2043-9.
 128. Dunphy FR, Spitzer G, Fornoff JE, et al. Factors predicting long-term survival for metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow support. *Cancer* 1994;73(8):2157-67.
 129. Schneeweiss A, Hensel M, Sinn P, et al. Characteristics associated with long-term progression-free survival following high-dose chemotherapy in

metastatic breast cancer and influence of chemotherapy dose. *Ann Oncol* 2002;13(5):679-88.

130. Rizzieri DA, Vredenburgh JJ, Jones R, et al. Prognostic and predictive factors for patients with metastatic breast cancer undergoing aggressive induction therapy followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell support. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3064-74.

131. Weaver CH, West WH, Schwartzberg LS, et al. Induction, mobilization of peripheral blood stem cells (PBSC), high-dose chemotherapy and PBSC infusion in patients with untreated stage IV breast cancer: outcomes by intent to treat analyses. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(7):661-70.

132. Tallman MS, Rademaker AW, Jahnke L, et al. High-dose chemotherapy, autologous bone marrow or stem cell transplantation and post-transplant consolidation chemotherapy in patients with advanced breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1997;20(9):721-9.

133. Farquhar C, Marjoribanks J, Bassier R, Hetrick S, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003142.

134. Kurian S, Qazilbash M, Fay J, et al. Complete response after high-dose chemotherapy and autologous hemopoietic stem cell transplantation in metastatic breast cancer results in survival benefit. *Breast J* 2006;12(6):531-5.

135. Rahman ZU, Frye DK, Buzdar AU, et al. Impact of selection process on response rate and long-term survival of potential high-dose chemotherapy candidates treated with standard-dose doxorubicin-containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(10):3171-7.

136. Vincent MD, Powles TJ, Skeet R, et al. An analysis of possible prognostic features of long term and short term survivors of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22(9):1059-65.
137. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8-10.
138. Nicolini A, Carpi A. Advanced breast cancer: an update and controversies on diagnosis and therapy. *Biomed Pharmacother* 2003;57(10):439-46.
139. Nicolini A, Giardino R, Carpi A, et al. Metastatic breast cancer: an updating. *Biomed Pharmacother* 2006;60(9):548-56.
140. Lee YT. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol* 1983;23(3):175-80.
141. Viadana E, Bross ID, Pickren JW. An autopsy study of some routes of dissemination of cancer of the breast. *Br J Cancer* 1973;27(4):336-40.
142. Tait CR, Waterworth A, Lancaster J, Horgan K, Dodwell D. The oligometastatic state in breast cancer: hypothesis or reality. *Breast* 2005;14(2):87-93.
143. Bojko P, Welt A, Schleucher R, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in patients with oligometastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(7):637-43.
144. Nieto Y, Cagnoni PJ, Shpall EJ, et al. Phase II trial of high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant for stage IV breast cancer with minimal metastatic disease. *Clin Cancer Res* 1999;5(7):1731-7.
145. Nieto Y, Nawaz S, Jones RB, et al. Prognostic model for relapse after high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for stage IV oligometastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):707-18.

146. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase II multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2071-7.
147. Buzdar AU, Blumenschein GR, Montague ED, et al. Combined modality approach in breast cancer with isolated or multiple metastases. *Am J Clin Oncol* 1984;7(1):45-50.
148. Buzdar AU, Blumenschein GR, Smith TL, et al. Adjuvant chemoimmunotherapy following regional therapy for isolated recurrences of breast cancer (stage IV NED). *J Surg Oncol* 1979;12(1):27-40.
149. Holmes F, Buzdar A, Kau S, et al. Combined-modality approach for patients with isolated recurrence of breast cancer (IV-NED): The MD Anderson experience. *Breast Disease* 1994;7:7-20.
150. Rivera E, Holmes FA, Buzdar AU, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide followed by tamoxifen as adjuvant treatment for patients with stage IV breast cancer with no evidence of disease. *Breast J* 2002;8(1):2-9.
151. Juan O, Lluch A, de Paz L, et al. Prognostic factors in patients with isolated recurrences of breast cancer (stage IV-NED). *Breast Cancer Res Treat* 1999;53(2):105-12.
152. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):43-66.
153. Jimeno A, Amador ML, Gonzalez-Cortijo L, et al. Initially metastatic breast carcinoma has a distinct disease pattern but an equivalent outcome

compared with recurrent metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2004;100(9):18 33-42.

154. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 2003;97(3):545-53.

155. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 1998;52(1-3):305-19.

156. McGuire WL. Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(3):154-5.

157. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *Jama* 1991;265(3):391-5.

158. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52(1-3):227-37.

159. Chang J, Hilsenbeck S. Prognostic and predictive markers. En: Harris JR, ed *Diseases of the breast* 3rd ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:675-96.

160. Subramaniam DS, Isaacs C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6(2):147-59.

161. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2716-25.

162. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(4):980-91.
163. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2401-8.
164. Hayes DF. Prognostic and predictive factors for breast cancer: translating technology to oncology. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1596-7.
165. Norton L, Massague J. Is cancer a disease of self-seeding? *Nat Med* 2006;12(8):875-8.
166. Falkson G, Gelman R, Falkson CI, Glick J, Harris J. Factors predicting for response, time to treatment failure, and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH: a prospective Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991;9(12):2153-61.
167. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21(4):588-92.
168. Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1983;1(12):776-86.
169. Swenerton KD, Legha SS, Smith T, et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res* 1979;39(5):1552-62.

170. Ryberg M, Nielsen D, Osterlind K, Skovsgaard T, Dombernowsky P. Prognostic factors and long-term survival in 585 patients with metastatic breast cancer treated with epirubicin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2001;12(1):81-7.
171. Clark GM, Sledge GW, Jr., Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987;5(1):55-61.
172. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *J Clin Oncol* 1988;6(1):89-97.
173. Vogel CL, Azavedo S, Hilsenbeck S, East DR, Ayub J. Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. *Cancer* 1992;70(1):129-35.
174. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56(1):67-78.
175. Rudan I, Skoric T, Rudan N. Breast cancer prognosis. III. Prognostic factors in patients with distant metastases (M1) at the time of diagnosis. *Acta Med Croatica* 1994;48(4-5):171-4.
176. Jubelirer S J, Wilson R, Summers L, Richardson S. Prognostic factors determining survival in breast cancer patients presenting with metastatic disease. *W V Med J* 1990;86(1):7-9.
177. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132(4):620-6.

178. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13(6):776-82.
179. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2743-9.
180. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical Removal of the Primary Tumor Increases Overall Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer: Analysis of the 1988-2003 SEER Data. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2187-94.
181. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Sturmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 2006;163(12):1149-56.
182. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3345-51.
183. Read WL, Tierney RM, Page NC, et al. Differential prognostic impact of comorbidity. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3099-103.
184. Blanchard D, Bathia P, Hilsenbeck S, Elledge R. Does surgical management of stage IV breast cancer affect outcome? *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):S118. Abst 2110.
185. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247(5):732-8.

186. Vlastos G, Rapiti E, Bouchardy C, et al. Optimal loco-regional treatment of the primary tumor in metastatic breast cancer patients is associated with a significant survival advantage. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(Sup 1):S233. Abst 5077.
187. Le Scodan R, Stevens D, Tubiana-Hulin M, et al. Breast cancer with synchronous metastases: Impact of locoregional radiotherapy (LRR) on survival. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(15S):Abst 1038.
188. Barkley C, Bafford A, Burstein H, et al. Breast surgery for women presenting with stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(Sup 1):S235. Abst 5085.
189. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2008.
190. Falkson G, Gelman RS, Pretorius FJ. Age as a prognostic factor in recurrent breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4(5):663-71.
191. Nash CH, 3rd, Jones SE, Moon TE, Davis SL, Salmon SE. Prediction of outcome in metastatic breast cancer treated with adriamycin combination chemotherapy. *Cancer* 1980;46(11):2380-8.
192. Shien T, Kinoshita T, Shimizu C, et al. Can the resection of primary breast cancer improve survival of patients with stage IV breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(Sup 1):S.236. Abst 5086.
193. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994(16):35-42.
194. Demicheli R, Bonadonna G, Hrushesky WJ, Retsky MW, Valagussa P. Menopausal status dependence of early mortality reduction due to diagnosis of

- smaller breast cancers (T1 v T2-T3): relevance to screening. *J Clin Oncol* 2004;22(1):102-7.
195. Coates AS, Hurny C, Peterson HF, et al. Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3768-74.
 196. Pierga JY, Robain M, Jouve M, et al. Response to chemotherapy is a major parameter-influencing long-term survival of metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 2001;12(2):231-7.
 197. Efficace F, Biganzoli L, Piccart M, et al. Baseline health-related quality-of-life data as prognostic factors in a phase III multicentre study of women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40(7):1021-30.
 198. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992;20(6):479-89.
 199. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403-10.
 200. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):966-78.
 201. Porter GJ, Evans AJ, Pinder SE, et al. Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade. *Clin Radiol* 2004;59(12):1094-8.

202. Singhakowinta A, Potter HG, Buker TR, Samal B, Brooks SC, Vaitkevicius VK. Estrogen receptor and natural course of breast cancer. *Ann Surg* 1976;183(1):84-8.
203. Howell A, Barnes DM, Harland RN, et al. Steroid-hormone receptors and survival after first relapse in breast cancer. *Lancet* 1984;1(8377):588-91.
204. Gross GE, Clark GM, Chamness GC, McGuire WL. Multiple progesterone receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res* 1984;44(2):836-40.
205. Spataro V, Price K, Goldhirsch A, et al. Sequential estrogen receptor determinations from primary breast cancer and at relapse: prognostic and therapeutic relevance. The International Breast Cancer Study Group (formerly Ludwig Group). *Ann Oncol* 1992;3(9):733-40.
206. Sobin L, Wittekind C. UICC: TNM classification of Malignant Tumours. 5th ed. New York: John Wiley; 1997.
207. Nomura Y, Tashiro H, Osaki A. Long term survival and the prognostic factors of advanced breast cancer patients treated with adreno-oophorectomy. *Breast Cancer Res Treat* 1995;33(1):47-54.
208. Pentheroudakis G, Fountzilas G, Bafaloukos D, et al. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97(3):237-44.
209. Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Smith TL, Fraschini G. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 1987;5(5):773-82.

210. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5658-63.
211. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(4):795-803.
212. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3608-17.
213. Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 2006;107(4):696-704.
214. Diaz-Canton EA, Valero V, Rahman Z, et al. Clinical course of breast cancer patients with metastases confined to the lungs treated with chemotherapy. The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience and review of the literature. *Ann Oncol* 1998;9(4):413-8.
215. Chen SC, Chang HK, Lin YC, et al. Prognosis of breast cancer after supraclavicular lymph node metastasis: not a distant metastasis. *Ann Surg Oncol* 2006;13(11):1457-65.
216. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3628-36.
217. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59(3):271-8.

218. Briasoulis E, Karavasilis V, Kostadima L, Ignatiadis M, Fountzilas G, Pavlidis N. Metastatic breast carcinoma confined to bone: portrait of a clinical entity. *Cancer* 2004;101(7):1524-8.
219. Pusztai L, Asmar L, Smith TL, Hortobagyi GN. Relapse after complete response to anthracycline-based combination chemotherapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55(1):1-8.
220. Nistico C, Cuppone F, Briata E, et al. Ten years of experience with weekly chemotherapy in metastatic breast cancer patients: multivariate analysis of prognostic factors. *Anticancer Drugs* 2006;17(10):1193-200.
221. Bruzzi P, Del Mastro L, Sormani MP, et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5117-25.
222. Niskanen E, Blomqvist C, Franssila K, Hietanen P, Wasenius VM. Predictive value of c-erbB-2, p53, cathepsin-D and histology of the primary tumour in metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 1997;76(7):917-22.
223. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-82.
224. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1989;7(8):1120-8.
225. Hayes DF. Prognostic and predictive factors revisited. *Breast* 2005;14(6):493-9.
226. Ring A, Smith IE, Dowsett M. Circulating tumour cells in breast cancer. *Lancet Oncol* 2004;5(2):79-88.

227. Smerage JB, Hayes DF. The measurement and therapeutic implications of circulating tumour cells in breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94(1):8-12.
228. Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1420-30.
229. Wong NS, Kahn HJ, Zhang L, et al. Prognostic significance of circulating tumour cells enumerated after filtration enrichment in early and metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99(1):63-9.
230. Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT, et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. *Clin Cancer Res* 2006;12(14 Pt 1):4218-24.
231. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H, et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(2):215-25.
232. Ellis MJ, Hayes DF, Lippman ME. Treatment of metastatic breast cancer. In: Harris JR, ed *Diseases of the breast* 3rd ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:1101-17.
233. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3439-60.
234. Hainsworth JD. Mitoxantrone, 5-fluorouracil and high-dose leucovorin (NFI) in the treatment of metastatic breast cancer: randomized comparison to cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) and attempts to improve efficacy by adding paclitaxel. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1997;6(4 Suppl):4-9.

235. Lord S, Gherzi D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Simes J. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2004(4):CD003367.
236. Rivera E. Liposomal anthracyclines in metastatic breast cancer: clinical update. Oncologist 2003;8 Suppl 2:3-9.
237. Valero V, Jones SE, Von Hoff DD, et al. A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1998;16(10):3362-8.
238. Gherzi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005(2):CD003366.
239. Bria E, Giannarelli D, Felici A, et al. Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. Cancer 2005;103(4):672-9.
240. Rha SY, Moon YH, Jeung HC, et al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2005;90(3):215-21.
241. Dent S, Messersmith H, Trudeau M. Gemcitabine in the management of metastatic breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2008;108(3):319-31.
242. Vogel C, O'Rourke M, Winer E, et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. Ann Oncol 1999;10(4):397-402.
243. Fumoleau P, Largillier R, Clippel C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Eur J Cancer 2004;40(4):536-42.

244. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2812-23.
245. Carrick S, Ghera D, Wilcken N, Simes J. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD003374.
246. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2786-92.
247. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghera D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD003372.
248. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghera D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD002747.
249. Howell A, Pippen J, Elledge RM, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2005;104(2):236-9.
250. Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1605-13.
251. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for

premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44(3):201-10.

252. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tomlinson T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):343-53.

253. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1285-91.

254. Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2004;90(3):590-4.

255. Willemse PH, van der Ploeg E, Sleijfer DT, Tjabbes T, van Veelen H. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26(3):337-43.

256. Westerberg H. Tamoxifen and fluoxymesterone in advanced breast cancer: a controlled clinical trial. *Cancer Treat Rep* 1980;64(1):117-21.

257. Carlson R, Allred C, Anderson B, et al. Breast Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2008. Disponible en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.

258. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(1):118-45.

259. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719-26.
260. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
261. Fountzilas G, Razis E, Tsavaridis D, et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. *Clin Breast Cancer* 2003;4(2):120-5.
262. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.
263. Miller KD, Chaplin LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(4):792-9.
264. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76.
265. Crivellari D, Aapro M, Leonard R, et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1882-90.
266. Kurtz JM. Local therapy, systemic benefit: challenging the paradigm of biological predeterminism. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(3):162-5.
267. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(23):2399-405.

268. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337(14):949-55.
269. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353(9165):1641-8.
270. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1220-9.
271. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-106.
272. Dalberg K, Liedberg A, Johansson U, Rutqvist LE. Uncontrolled local disease after salvage treatment for ipsilateral breast tumour recurrence. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(2):143-54.
273. Khan S, Hazard H, Scholtens D. Treatment of the intact primary in women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9(supl1):S6.
274. Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003;8(6):514-20.
275. Singletary SE, Walsh G, Vauthey JN, et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003;8(3):241-51.

276. Murabito M, Salat A, Mueller MR. [Complete resection of isolated lung metastasis from breast carcinoma results in a strong increase in survival]. *Minerva Chir* 2000;55(3):121-7.
277. Schneebaum S, Walker MJ, Young D, Farrar WB, Minton JP. The regional treatment of liver metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 1994;55(1):26-31; discussion 2.
278. Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber LP. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg* 1992;127(11):1282-4.
279. Duran HJ, Bellon JM. [Role of surgery in metastases from breast cancer]. *Cir Esp* 2007;82(1):3-10.
280. Sabel M. The role of surgery in metastatic breast cancer. En: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2008.
281. Rena O, Papalia E, Ruffini E, et al. The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(5):546-50.
282. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(3):335-44.
283. Adam R, Aloia T, Krissat J, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006;244(6):897-907; discussion -8.
284. Elias D, Maisonneuve F, Druet-Cabanac M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 2003;185(2):158-64.

285. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Falcou MC, Salmon RJ. [Hepatic resection for breast cancer metastases: results and prognosis (65 cases)]. *Ann Chir* 2001;126(5):413-20.
286. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991;84(12):714-6.
287. Garcea G, Lloyd TD, Aylott C, Maddern G, Berry DP. The emergent role of focal liver ablation techniques in the treatment of primary and secondary liver tumours. *Eur J Cancer* 2003;39(15):2150-64.
288. Wronski M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997;80(9):1746-54.
289. Lederman G, Wronski M, Fine M. Fractionated radiosurgery for brain metastases in 43 patients with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65(2):145-54.
290. Fokstuen T, Wilking N, Rutqvist LE, et al. Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62(3):211-6.
291. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6243s-9s.
292. Boxer DI, Todd CE, Coleman R, Fogelman I. Bone secondaries in breast cancer: the solitary metastasis. *J Nucl Med* 1989;30(8):1318-20.
293. van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, Marijn en CA, Leer JW. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer* 2005;103(2):320-8.

294. Incarbone M, Nava M, Lequaglie C, Ravasi G, Pastorino U. Sternal resection for primary or secondary tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(1):93-9.
295. Noguchi S, Miyauchi K, Nishizawa Y, Imaoka S, Koyama H, Iwanaga T. Results of surgical treatment for sternal metastasis of breast cancer. *Cancer* 1988;62(7):1397-401.
296. Lipton A. Management of bone metastases in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6(2):161-71.
297. Hiramoto RN, Ghanta VK. Surgical adjuvant chemotherapy of metastatic murine osteosarcoma. *Int J Cancer* 1980;25(3):393-7.
298. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, Kramar A, Rotstein S. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995;13(12):2869-78.
299. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248-59.
300. Munstedt K, Franke FE. Role of primary surgery in advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004;2:32.
301. Hallissey MT, Allum WH, Roginski C, Fielding JW. Palliative surgery for gastric cancer. *Cancer* 1988;62(2):440-4.
302. Temple LK, Hsieh L, Wong WD, Saltz L, Schrag D. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3475-84.
303. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance,

epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol* 2005;12(8):637-45.

304. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch Surg* 2000;135(5):530-4.

305. Swanson G, Thompson I, Basler J, Crawford ED. Metastatic prostate cancer-does treatment of the primary tumor matter? *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1292-8.

306. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966-70.

307. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655-9.

308. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071-6.

309. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004;139(9):961-6.

310. Young SE, Martinez SR, Essner R. The role of surgery in treatment of stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 2006;94(4):344-51.

311. Lang J, Rao R, Feng L. Impact on overall survival of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(18S):Abst 598.

312. Carmichael AR, Anderson ED, Chetty U, Dixon JM. Does local surgery have a role in the management of stage I V breast cancer? *Eur J Surg Oncol* 2003;29(1):17-9.
313. GEICAM. Proyecto " El Álamo". Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1990-1993). 1ª ed. Madrid: GEICAM; 2002.
314. GEICAM. Proyecto El Álamo II. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1994-1997). 1ª ed. Madrid: GEICAM; 2004.
315. Fleming I, Cooper J, Henson D, et al. *AJCC: Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
316. World Health Organization. *WHO handbook for reporting results of cancer treatment*. Geneva: World Health Organization; 1979.
317. Cristofanilli M, Broglio KR, Guarneri V, et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: biologic staging beyond tumor burden. *Clin Breast Cancer* 2007;7(6):471-9.
318. Olivotto IA, Chua B, Allan SJ, Speers CH, Chia S, Ragaz J. Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(5):851-4.
319. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001;19(3):628-33.
320. Katz SJ, Hofer TP, Hawley S, et al. Patterns and correlates of patient referral to surgeons for treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(3):271-6.

321. Flanigan RC. Debulking Nephrectomy in Metastatic Renal Cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(18):6335S-41.
322. Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2007;7(1):41-51.
323. Sinha P, Clements VK, Miller S, Ostrand-Rosenberg S. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression. *Cancer Immunol Immunother* 2005;54(11):1137-42.
324. Danna EA, Sinha P, Gilbert M, Clements VK, Pulaski BA, Ostrand-Rosenberg S. Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease. *Cancer Res* 2004;64(6):2205-11.
325. Campbell MJ, Scott J, Maecker HT, Park JW, Esserman LJ. Immune dysfunction and micrometastases in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91(2):163-71.
326. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007;449(7162):557-63.
327. Weinberg R, Ince T, Hartwell K, Yang J, Mani S. Mechanisms of malignant progression. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(S1):MS1-2.
328. Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, Bouc hier-Hayes D, Cotter TG, Redmond HP. Excisional surgery for cancer cure : therapy at a cost. *Lancet Oncol* 2003;4(12):760-8.
329. Coffey JC, Smith MJ, Wang JH, Bouc hier-Hayes D, Cotter TG, Redmond HP. Cancer surgery: risks and opportunities. *Bioessays* 2006;28(4):433-7.

330. Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, Folkman J, Hrushesky W, Valagussa P. Hypothesis: Induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. *Breast Cancer Res* 2004;6(4):R372-4.
331. Choi M, Kolanko P, Blosser R, et al. Effects of operative intervention on the growth of metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(S1):S205. Abst 4103.
332. Demicheli R, Hrushesky WJ, Retsky MW, Bonadonna G, Valagussa P. Comment to "Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and intact primary tumor" by G V Babiera, R Rao, L Feng, F Meric-Bernstam, H M Ku erer, S E Singletary, K K Hunt, M I Ross, K M Gwyn, B W Feig, F C Ames, G N Hortobagyi. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-782. *Ann Surg Oncol* 2007;14(4):1519-20.
333. Tannock IF. Removing the primary tumor after the cancer has spread. *N Engl J Med* 2001;345(23):1699-700.
334. Khan SA. Primary tumor resection in stage IV breast cancer: consistent benefit, or consistent bias? *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3285-7.
335. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342(25):1887-92.
336. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med* 2000;342(25):1907-9.
337. del Val J, Bañeres M, Rebollo F. Cáncer de mama y mastectomía estado actual. *Cir Esp* 2001;69:56-64.

338. Schneiderman MA, Axtell LM. Deaths among female patients with carcinoma of the breast treated by a surgical procedure only. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148(2):193-5.
339. Rietman JS, Dijkstra PU, Hoekstra HJ, et al. Late morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(3):229-38.
340. Morrow M, Goldstein L. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? *J Clin Oncol* 2006;24(18):2694-6.
341. Singer JA. Is there a place for aggressive surgery in stage IV breast cancer? *Curr Surg* 2004;61(3):251-5.
342. Rubio IT. [Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer. Can we contribute to improve survival?]. *Cir Esp* 2008;83(2):61-4.
343. Rao R, Feng L, Kuerer HM, et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15(6):1696-702.
344. Albain KS, Crowley JJ, Livingston RB. Long-term survival and toxicity in small cell lung cancer. Expanded Southwest Oncology Group experience. *Chest* 1991;99(6):1425-32.

11 ÍNDICE ANALÍTICO

Álamo, proyecto, 2, 5, 14, 15, 72, 74, 76, 77, 88, 92, 93, 94, 107, 112, 114, 125, 131, 133, 134, 135, 136, 138, 142, 144, 145, 146, 160, 165, 166, 167, 170, 177, 209.

Cáncer de mama meta stásico, 1, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 21, 23, 24, 28, 29, 30, 32, 33, 38, 39, 41, 48, 61, 62, 65, 67, 68, 70, 74, 76, 77, 78, 83, 86, 94, 116, 122, 127, 133, 138, 140, 141, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 155, 156, 158, 159, 165, 166, 170, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 209, 210, 211, 212.

Cáncer de mama, diagnóstico, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 23, 27, 29, 30, 33, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 61, 68, 74, 76, 77, 78, 79, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 94, 96, 97, 107, 112, 113, 114, 116, 123, 124, 125, 127, 129, 130, 136, 138, 140, 141, 143, 144, 154, 157, 162, 166.

Cáncer de mama, esta dios, 4, 11, 12, 15, 18, 22, 31, 62, 66, 67, 68, 74, 78, 86, 135, 148, 154, 159.

Cáncer de mama, etipopatogenia, 4, 16.

Cáncer de mama, incidencia, 4, 8, 9, 10, 16, 20, 26, 28, 30, 146, 157, 160, 174.

Cáncer de mama, mortalidad, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 61, 62, 67, 122, 141, 151, 152, 153, 165.

Cáncer de mama, prevalencia, 4, 8, 125.

Cáncer de mama, pronóstico, 13, 16, 21, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 64, 70, 72, 74, 81, 87, 96, 105, 110, 111, 125, 135, 136, 137, 138, 140

Enfermedad, metástasis, 12, 17, 19, 22, 23, 27, 29, 34, 37, 39, 40, 43, 44, 46, 50, 58, 61, 63, 64, 65, 67, 99, 110, 122, 123, 125, 130, 134, 137, 141, 145, 147, 148, 149, 150, 153, 156, 162, 163, 165.

Factores pronósticos, 4, 5, 6, 19, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 52, 53, 56, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 75, 79, 87, 101, 127, 131, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 172, 173.

Larga supervivencia, 4, 5, 6, 8, 18, 26, 79, 131, 137, 138, 164, 166, 170, 173.

Tratamientos, cirugía, 4, 5, 6, 9, 18, 19, 21, 26, 31, 41, 42, 43, 44, 51, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 79, 83, 84, 87, 88, 89, 94, 100, 105, 106, 112, 114, 117,

118, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 133, 134, 136, 137, 138, 142, 143, 144, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 166, 169, 170, 172, 173, 174, 198, 199, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 216, 217.

Tratamientos, cirugía del tumor primario , 4, 5, 6, 19, 41, 43, 44, 51, 70, 71, 74, 75, 76, 78, 79, 84, 94, 100, 106, 107, 112, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 134, 137, 138, 143, 144, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 158, 159, 160, 161, 162, 164, 165, 166, 169, 170, 172, 173, 174, 175.

Tratamientos, cuidados paliativos, 15, 36, 70, 95, 120, 153, 167.

Tratamientos, hormonoterapia, 4, 9, 16, 28, 32, 43, 44, 46, 49, 54, 59, 60, 62, 64, 67, 69, 85, 94, 95, 96, 99, 108, 111, 120, 125, 132, 143, 146, 164, 165, 170.

Tratamientos, quimioterapia, 4, 9, 12, 27, 28, 29, 30, 32, 36, 37, 38, 41, 42, 45, 50, 51, 54, 55, 58, 59, 63, 64, 67, 70, 84, 85, 95, 99, 100, 108, 111, 120, 125, 132, 147, 162, 165, 166, 169, 180, 182, 183, 184, 187, 188, 190, 191, 192, 193, 194, 197, 199, 200, 202, 203, 205, 206, 208, 209, 212, 216.